

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра біотехнології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА СТОМАТОЛОГІЧНОГО
ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ РОМАШКИ ТА ПРОБІОТИЧНИМ
КОМПОНЕНТОМ»**

Виконав : здобувач вищої освіти 4 курсу, гр. БТ621(3,10д)-01
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія
Тетяна САВЧУК

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, д.б.н., проф. Ольга ФІЛІПЦОВА

Рецензент: Професор закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів, д.фарм.н.,
проф. Олександр КУХТЕНКО

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена організації виробництва стоматологічного гелю з екстрактом ромашки та пробіотичним компонентом *Lactobacillus reuteri*. У роботі проаналізовано сучасні вимоги до технології виробництва стоматологічних гелів, особливості підбору обладнання та характеристики сировини, що забезпечує високу якість готового продукту.

Розроблено матеріальний баланс, технологічну та апаратурну схеми виробництва, визначено критичні параметри технологічного процесу та екологічні аспекти виробництва.

Робота складається з вступу, чотирьох розділів, графічних матеріалів, висновків, списку літератури з 30 джерел та додатків. Загальний обсяг роботи становить 57 сторінок, містить 6 рисунків, 11 таблиць та 2 креслення формату А1.

Ключові слова: стоматологічний гель, ромашка, *Lactobacillus reuteri*, пробіотики, технологія виробництва..

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the organization of production of a dental gel containing chamomile extract and the probiotic component *Lactobacillus reuteri*. The work analyzes modern requirements for the production technology of dental gels, the features of equipment selection, and the characteristics of raw materials that ensure high product quality. A material balance, technological and apparatus schemes of production have been developed, critical process parameters and environmental aspects of production have been determined.

The work consists of an introduction, four chapters, graphic materials, conclusions, a list of references from 30 sources and appendices. The total volume of the work is 57 pages, contains 6 figures, 11 tables and 2 drawings of A1 format.

Keywords: dental gel, chamomile, *Lactobacillus reuteri*, probiotics, production technology.

ЗМІСТ

Вступ.....	4
1 Аналітичний огляд.....	6
2 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	18
2.1 Характеристика готового продукту.....	18
2.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів	20
2.3 Характеристика біологічного(их) об'єкту.....	22
3 Технологічна частина.....	29
3.1 Розрахунок матеріального балансу.....	29
3.2 Розрахунок і вибір технологічного обладнання (із кресленням основного апарату).....	31
3.3 Опис технологічного процесу.....	41
3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання).....	43
3.5 Критичні параметри виробництва.....	46
3.6 Екологічні аспекти виробництва.....	48
Висновки.....	50
Список використаної літератури.....	51
Додатки.....	55

					162.01.15.00 000 ПЗ						
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Да-	Організація виробництва стоматологічного гелю з екстрактом ромашки та пробіотичним компонентом Пояснювальна записка				Літ.	Арк.	Аркушів
Розробив Ро-	Савчук Тетяна										
Перевірів	Філіпова О.В.									2	90
.									НФаУ Кафедра біотехнології		
Н. контр.											
Затвердив	Хохленкова Н.В.										

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасній фармацевтичній практиці зростає попит на лікарські форми на основі натуральних компонентів, зокрема стоматологічні гелі, які забезпечують локальну терапію захворювань порожнини рота, таких як гінгівіт і пародонтит. Використання екстракту ромашки з його протизапальними та антисептичними властивостями в комбінації з пробіотичним компонентом (*Lactobacillus reuteri*), що сприяє відновленню мікробіоти, відкриває нові перспективи для створення ефективних і безпечних препаратів. Модернізація технологій виробництва таких гелів через впровадження сучасного обладнання підвищує ефективність, стабільність якості та відповідає стандартам GMP і принципам сталого розвитку. Таким чином, організація виробництва такого гелю є актуальним завданням.

Мета роботи

Метою роботи є організація виробництва стоматологічного гелю з екстрактом ромашки та пробіотичним компонентом шляхом впровадження сучасного технологічного обладнання, що забезпечить високу якість продукту, екологічну безпеку та економічну ефективність.

Завдання для досягнення мети

Для реалізації мети визначено такі завдання:

- узагальнити інформацію про обладнання, що застосовується при виробництві стоматологічних гелів;
- дослідити особливості технологічного процесу отримання гелю з екстрактом ромашки та пробіотиками;
- обґрунтувати вибір обладнання для технічного переоснащення виробництва;
- розробити технологічну та апаратурну схеми виробництва;
- визначити критичні параметри технологічного процесу;
- проаналізувати екологічні аспекти виробництва.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Об’єкт работ- стоматологічний гель з екстрактом ромашки та пробіотичним компонентом під умовною назвою «Ромадент-Біо», фасований у туби по 15 г.

Предмет роботи - технологія виробництва стоматологічного гелю з екстрактом ромашки та пробіотичним компонентом із застосуванням сучасного обладнання.

Методи дослідження

Інформаційно-пошуковий, літературно-аналітичний, математичний, порівняльний, графічний.

Практичне значення отриманих результатів

Запропоновані заходи щодо організації виробництва стоматологічного гелю дозволять підвищити якість продукту, знизити витрати та екологічний вплив. Розроблені технології можуть бути адаптовані для виробництва інших гелевих форм на підприємствах, таких як ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						5
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Характеристика гелів як лікарської форми

Стоматологічні гелі є перспективною лікарською формою для місцевого лікування захворювань порожнини рота. Такий шлях введення забезпечує пряму дію на уражені ділянки слизової оболонки, дозволяючи досягти високої терапевтичної ефективності при мінімальних системних побічних ефектах.

Гелева основа сприяє рівномірному розподілу лікарських речовин на поверхні слизової, пролонгованому вивільненню активних компонентів та їх глибшому проникненню в тканини [16].

Під час створення стоматологічних гелів особлива увага приділяється вибору раціональних носіїв та допоміжних речовин, які забезпечують необхідну адгезію до слизової, біосумісність та стабільність [8].

З метою підвищення ефективності доставки лікарських засобів у складі гелів можуть використовуватись речовини, що підсилюють проникнення, або фізичні методи, такі як іонофорез.

На відміну від пероральних форм, місцеве застосування гелю уникає впливу шлунково-кишкового тракту та печінкового метаболізму, що дозволяє зберегти біологічну активність натуральних компонентів, таких як екстракт ромашки та пробіотичні культури [3].

Гелі для порожнини рота є зручними у застосуванні, не подразнюють слизову оболонку, легко змиваються, при цьому створюють умови для тривалого контакту лікарської речовини з ураженою ділянкою.

Саме тому стоматологічні гелі на основі природних компонентів набувають все більшої популярності у фармацевтичній практиці як ефективний засіб місцевої терапії.

Стоматологічні гелі мають специфічні характеристики, які забезпечують їх ефективність і безпеку при застосуванні на слизовій оболонці ротової порожнини [14].

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						6
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Основні характеристики включають:

Набухання

При контакті гелеутворювача з рідиною, такою як слина, він поглинає рідину, що призводить до збільшення об'єму гелю. Цей процес, відомий як набухання, відбувається через заміну взаємодій між молекулами гелеутворювача на взаємодії гелю-розчинник [16]. Ступінь набухання залежить від кількості зв'язків між молекулами гелеутворювача та їхньої міцності. Для стоматологічних гелів набухання сприяє рівномірному розподілу активних компонентів на слизовій оболонці.

«Старіння»

Гелеві системи можуть зазнавати поступового ущільнення структури через спонтанну агрегацію частинок гелеутворювача, що має назву «старіння». У стоматологічних гелях цей процес має бути контрольованим, щоб забезпечити стабільність препарату протягом терміну зберігання та збереження терапевтичної активності компонентів [16].

Синерезис

Деякі гелі з часом можуть стискатися, виділяючи рідину. Це процес має назву синерезис. У стоматологічних гелях синерезис вказує на термодинамічну нестабільність системи. Для забезпечення стабільності гелю необхідно оптимізувати концентрацію гелеутворювача, щоб мінімізувати цей процес [2].

Структура

Жорсткість стоматологічного гелю зумовлена тривимірною мережею, створеною гелеутворювачем. Ця структура забезпечує утримання активних компонентів, таких як екстракт ромашки з протизапальними властивостями та пробіотики для підтримки мікрофлори, і сприяє їх контрольованому вивільненню на слизовій оболонці.

Реологічні характеристики

Стоматологічні гелі демонструють псевдопластичну поведінку, тобто їхня в'язкість зменшується зі збільшенням швидкості зсуву, що полегшує

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						7
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

нанесення гелю на слизову оболонку. Це забезпечує зручність застосування та рівномірний розподіл активних компонентів [16].

Класифікація стоматологічних гелів

Гелі являють собою важливу групу лікарських форм, які застосовуються в стоматології для місцевого лікування та профілактики. Вони можуть бути класифіковані за різними критеріями, зокрема за типом дисперсної системи, природою розчинника, фізичними властивостями та реологічними характеристиками.

Класифікація за типом дисперсної системи

- двофазні системи.

Двофазні системи характеризуються наявністю дисперсних частинок достатнього розміру, які утворюють тривимірну структуру в об'ємі гелю (див. табл. 1.2.). Такі системи не завжди є стабільними, і часто демонструють тиксотропну поведінку: при спокої гель має напівтвердий стан, а під механічним впливом переходить у рідкий. Це особливо важливо для стоматологічних застосувань, де потрібне швидке нанесення гелю на слизову оболонку.

- однофазні системи

Складаються з великих органічних молекул — полімерів, що утворюють гелеву структуру за рахунок переплетення та взаємодії молекул. Такі гелі більш стабільні і можуть утримувати пробіотичні компоненти, що сприяє підтримці мікробіологічного балансу ротової порожнини [16].

Таблиця 1.1

Характеристика гелів по типу дисперсної системи

Тип системи	Опис	Особливості використання в стоматології
Двофазна система	Система з великими частинками, що утворюють тривимірну структуру; нестабільна структура; тиксотропна поведінка.	Забезпечує швидке нанесення і розподіл активних речовин на слизовій.

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

162.01.15.00 000 ПЗ

Однофазна система	Скручені синтетичні полімери (гелеутворювачі), які переплітаються і утворюють стабільну структуру.	Підтримує стабільність пробіотичних компонентів, сприяє мікробіологічному балансу.
-------------------	--	--

Класифікація за природою розчинника

Від природи розчинника залежить фізико-хімічна сумісність гелю з тканинами ротової порожнини, а також спосіб доставки лікарських речовин [2].

Найбільш поширеними у стоматології є гідрогелі, де вода виступає як основний розчинник. Вони відзначаються високою біосумісністю і здатністю зволожувати слизову оболонку (див. табл. 1.2) [4].

Органічні гелі, що містять неводні розчинники, використовуються рідше через можливе подразнення, але знаходять застосування у спеціалізованих формулах, де потрібна певна стійкість чи специфічний механізм доставки.

Ксерогелі — тверді форми з низьким вмістом розчинника, які при контакті з вологою можуть набухати і відновлювати свою гелеву структуру. Такі форми менш поширені, але можуть бути корисними для стабільних стоматологічних препаратів [15].

Таблиця 1.2

Характеристика гелів з різними розчинниками

Тип гелю	Опис	Особливості застосування
Гідрогелі	Водні системи з високою сумісністю зі слизовою оболонкою.	Найпоширеніші стоматологічні гелі для доставки протизапальних речовин.
Органічні гелі	Системи з неводними розчинниками; потенційно подразнюють слизову.	Використовуються у спеціалізованих препаратах.

Ксерогелі	Тверді гелі з низьким вмістом розчинника, здатні набухати при волозі.	Використовуються для стабільних лікарських форм.
-----------	---	--

Класифікація за реологічними властивостями

Реологія стоматологічних гелів визначає їх поведінку при нанесенні та експлуатації. За типом течії гелі поділяють на пластичні, псевдопластичні та тиксотропні.

Пластичні гелі демонструють межу плинності: вони не текуть поки не досягнуть певної напруги. Це важливо для точного нанесення на уражені ділянки.

Псевдопластичні гелі мають змінну в'язкість, що зменшується при збільшенні швидкості зсуву, що полегшує їх нанесення.

Тиксотропні гелі володіють унікальною властивістю переходити з гелеподібного стану у рідкий під дією механічного впливу і навпаки — відновлювати структуру в спокої.

Таблиця 1.3

Характеристика гелів з різними реологічними властивостями

Тип гелю	Опис	Особливості використання
Пластичні гелі	Бінгамівські тіла з межею плинності, що деформуються при досягненні певної напруги.	Забезпечують точне нанесення на слизову.
Псевдопластичні гелі	В'язкість зменшується зі збільшенням швидкості зсуву, що полегшує нанесення.	Зручні для нанесення на слизову оболонку.
Тиксотропні гелі	Зв'язки між частинками руйнуються при механічному впливі, відновлюються у спокої.	Зручність використання, оборотність структури.

									Арк.
									10
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.15.00 000 ПЗ

Класифікація за фізичною природою

Фізична природа гелів визначається структурою їх полімерної мережі і типом взаємодії молекул. Еластичні гелі мають волокнисту структуру, що забезпечує комфортне нанесення і певну гнучкість.

Жорсткі гелі характеризуються первинними валентними зв'язками, які формують тверду полімерну мережу. Через твердість такі гелі застосовуються рідше, але вони важливі для спеціалізованих стоматологічних препаратів (ди. табл. 1.4) [9].

Таблиця 1.4

Характеристика гелів за фізичною природою

Тип гелю	Опис	Особливості використання	Приклади
Еластичні гелі	Волокнисті молекули, що зв'язуються водневими та дипольними зв'язками, а також сольовими мостами.	Забезпечують комфортне і гнучке нанесення.	Агар, пектин, гуарова камедь, альгінати, карбопол
Жорсткі гелі	Полімерні мережі з первинними валентними зв'язками, що надають твердість.	Використовуються у спеціальних формулах.	Силікатні гелі з молекулами кремнієвої кислоти

Гелеутворювальні речовини для стоматологічних гелів

Полімери застосовуються для формування структурної мережі, яка є необхідною для приготування стоматологічних гелів. Ці речовини забезпечують стабільність гелю, контрольоване вивільнення активних компонентів, а також біосумісність зі слизовою оболонкою ротової порожнини [8]. Гелеутворювальні полімери класифікують наступним чином:

Натуральні полімери

а) Білки: желатин, колаген. Ці речовини використовуються для створення м'якої та біосумісної текстури гелю, що є важливим для комфортного нанесення на слизову оболонку ротової порожнини.

б) Полісахариди: альгінат, агар, трагакант, пектин, ксантан, гуарова камедь. Ці природні полімери забезпечують стабільну структуру гелю та високу біосумісність, що робить їх ідеальними для утримання активних компонентів, сприяючи їх рівномірному вивільненню.

Напівсинтетичні полімери

а) Похідні целюлози: гідроксиетилцелюлоза, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза. Ці полімери забезпечують оптимальну в'язкість та легкість нанесення стоматологічного гелю, що робить їх популярними у формулах, призначених для слизової оболонки ротової порожнини.

Синтетичні полімери

а) Карбомери: карбопол-941, карбопол-940. Ці полімери використовуються для створення стабільних гелів із контрольованим вивільненням активних речовин, що сприяє тривалій терапевтичній дії.

б) Полоксамери: полівініловий спирт, поліакриламід. Ці полімери дозволяють формувати гелі з термочутливими властивостями, які адаптуються до температури ротової порожнини, забезпечуючи комфортне застосування.

Неорганічні речовини

Приклади: бентоніт, гідроксид алюмінію. Ці речовини рідше використовуються в стоматологічних гелях через відносно нижчу біосумісність зі слизовою оболонкою, але можуть застосовуватися для стабілізації структури у спеціалізованих формулах.

Поверхнево-активні речовини: Brij-96, цетостеариловий спирт. Ці речовини застосовуються для покращення текстури гелю, проте їх вибір у стоматологічних гелях потребує ретельного підбору, щоб уникнути подразнення слизової оболонки ротової порожнини.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Методи контролю якості стоматологічних гелів

Контроль якості стоматологічних гелів є критично важливим етапом у виробництві, оскільки він гарантує відповідність готової лікарської форми вимогам фармакопей, стабільність активних інгредієнтів, відсутність мікробного забруднення та належні органолептичні властивості. Методи контролю мають охоплювати як фізико-хімічні, так і мікробіологічні аспекти (див. табл. 1.5) [2, 4, 9].

Таблиця 1.5

Основні методи контролю якості стоматологічних гелів

Параметр контролю	Методика / Вимоги	Посилання на ДФУ
Опис (зовнішній вигляд)	Візуальна оцінка: однорідний гель без сторонніх включень, кольору від білого до світло-жовтого або згідно специфікації.	ДФУ, Загальна стаття «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування»
pH	Визначають потенціометрично. Для гелів pH повинен бути в межах, сумісних зі слизовою оболонкою (5,5–7,5).	ДФУ, методика 2.2.3
В'язкість	Визначають віскозиметром Брукфільда або ротаційним віскозиметром при 25 °C.	ДФУ, методика 2.2.10
Однорідність	Оцінюють шляхом візуального огляду або мікроскопії.	ДФУ, Загальна стаття «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування»
Масова частка активної речовини	Визначають титриметричними або спектрофотометричними методами відповідно до діючої фармакопеї.	ДФУ, аналітична НД для кожної речовини
Мікробіологічна чистота	Визначають згідно з вимогами до нестерильних лікарських засобів. Не допускається наявність патогенних мікроорганізмів.	ДФУ, розділ 5.1.4
Стійкість	Прискорене старіння, температурні цикли, моніторинг	МКЯ на ЛЗ

	фізико-хімічних показників у часі.	
Пакування і маркування	Перевірка герметичності упаковки та відповідності етикетування вимогам НД.	ДФУ

Усі ці методи спрямовані на забезпечення високої якості продукції та безпеки для кінцевого споживача. Особливу увагу варто приділяти стабільності гелевої основи, яка може змінювати свої реологічні властивості під впливом температури, вологості або світла. Крім того, для стоматологічних гелів, що містять біологічно активні речовини (екстракти, пробіотики, антисептики), рекомендовано проводити додаткові дослідження на стабільність активних компонентів.

1.2 Перспективи застосування пробіотичного комплексу у лікуванні захворювань пародонту

Мікробіота та здоров'я порожнини рота тісно пов'язані, оскільки вони взаємно впливають і залежать один від одного. Дисбаланс оральної мікробіоти може призвести до декількох захворювань порожнини рота і навіть загрожувати системному здоров'ю [1, 30].

З поглибленням досліджень мікробіому регуляція оральної мікробіоти шляхом збільшення кількості пробіотиків і зменшення патогенних бактерій стала одним із напрямів досліджень для покращення орального здоров'я. Серед них *Lactobacillus reuteri* останніми роками став об'єктом підвищеної уваги завдяки своїм значним пробіотичним можливостям і здатності формувати симбіотичні зв'язки з іншими бактеріями у майже всіх хребетних і ссавців [26].

Lactobacillus reuteri викликає значний науковий інтерес через свою функціональну унікальність та роль у різних патологічних станах. Цей мікроорганізм присутній у різних природних середовищах, зокрема в рослинах, силосі, зернобобових культурах, а також у ферментованих харчових продуктах, таких як сир, йогурт, соління, оливки та ковбаси. *Lactobacillus reuteri* є одним із небагатьох лактобацил, які спеціально адаптовані до виживання в шлунково-кишковому тракті людини, де він здатен колонізувати

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

порожнину рота, шлунково-кишкові шляхи, сечовивідні шляхи та шкіру. Зокрема, цей вид мікроорганізмів виявляється на різних ділянках порожнини рота, включно зі слиною, піднебінням, язиком, поверхнями зубів, яснами та пародонтальними тканинами.

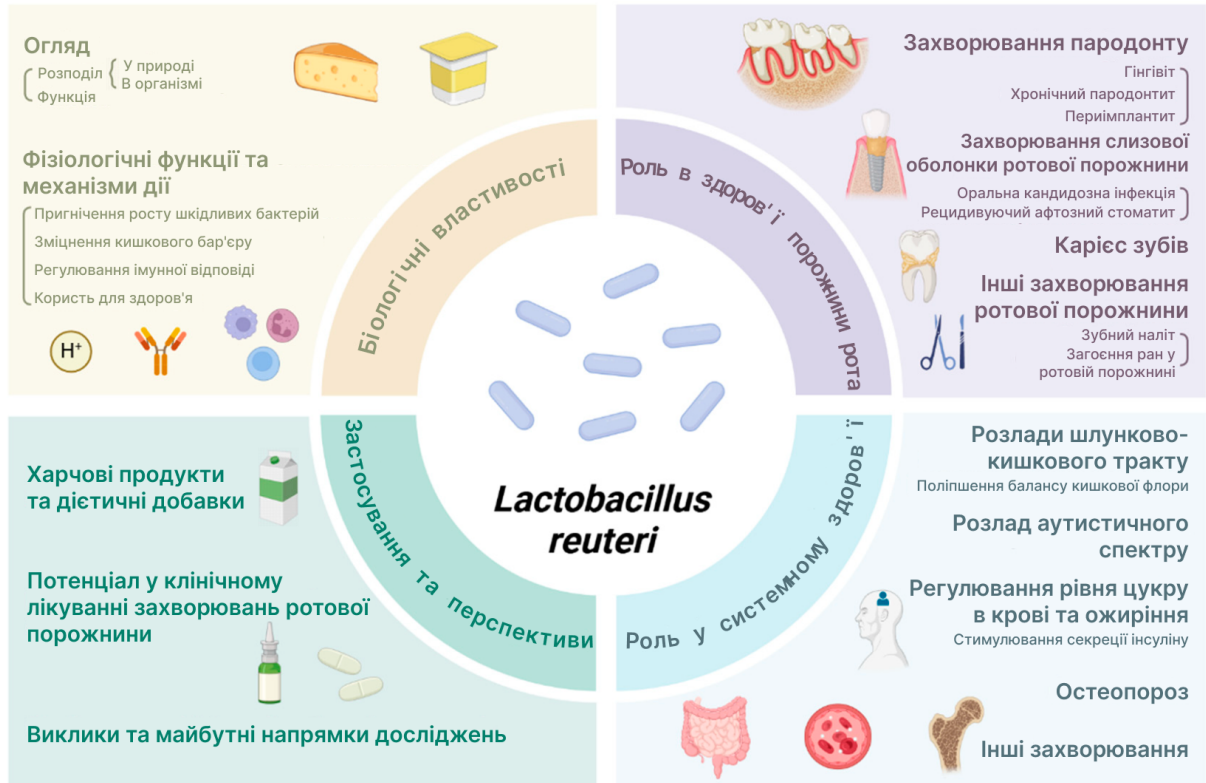


Рис. 1.1. Характеристика та застосування *Lactobacillus reuteri*.

Біологічна характеристика *Lactobacillus reuteri*

Lactobacillus reuteri здатен формувати щільні та міцні біоплівки у співпраці з іншими бактеріями на слизових оболонках, що запобігає адгезії патогенних мікроорганізмів. Дана бактерія впливає на оральне та системне здоров'я шляхом модуляції мікробіоти, регуляції імунних реакцій та синтезу біоактивних сполук. Колонізація *Lactobacillus reuteri* залежить від низки факторів, зокрема генетичної схильності, віку, статі, індивідуальних гігієнічних практик, харчування та характеру застосування пробіотичних препаратів [1, 23].

Фізіологічні функції та механізми дії *Lactobacillus reuteri*

Lactobacillus reuteri здатен міцно адгезувати до слизових оболонок кишечника як у людини, так і у тварин. Процес адгезії є комплексним і

включає як неспецифічні фізико-хімічні взаємодії, зокрема гідрофобні сили, так і специфічні взаємодії, опосередковані компонентами клітинної стінки бактерії. Ці механізми забезпечують стабільність колонізації і є критично важливими для реалізації фізіологічних функцій бактерії у травному тракті. Гідрофобність поверхні клітин та адгезія корелюють із наявністю специфічних білків, експресованих на бактеріальній мембрані. Крім того, як грампозитивна бактерія, *Lactobacillus reuteri* може містити пілі, що додатково сприяють процесу прикріплення (рис. 1.2.) [23, 26].

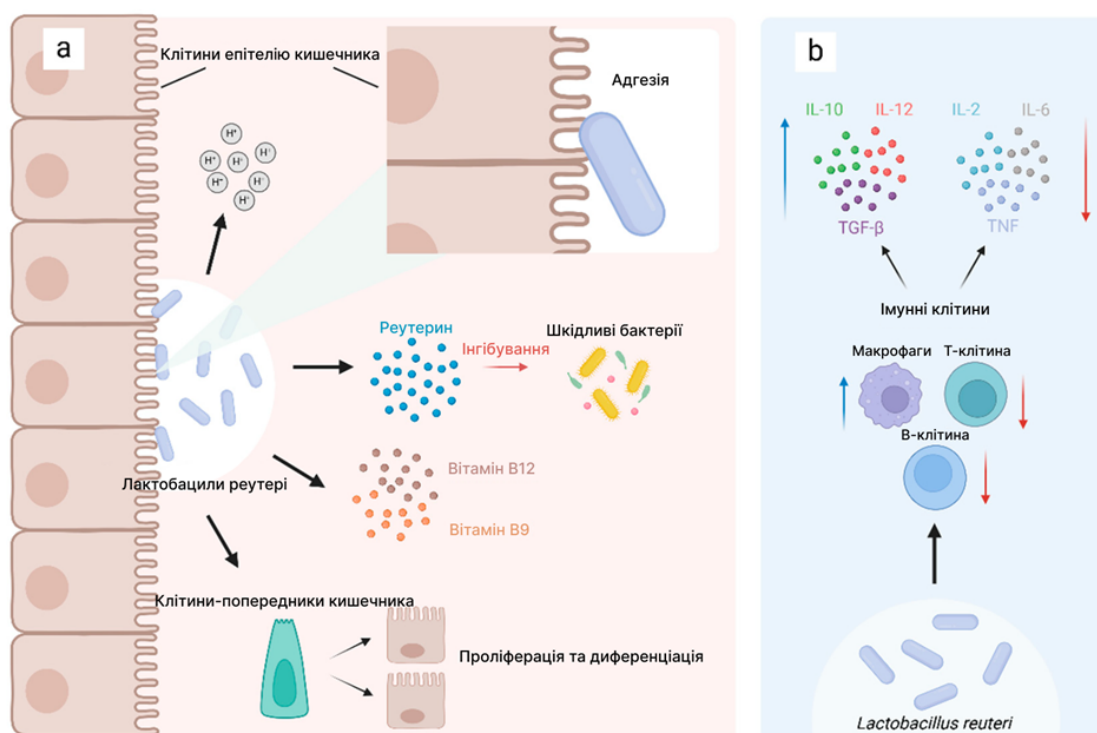


Рис. 1.2. Основні механізми дії *Lactobacillus reuteri*

Зокрема, адгезія до слизових оболонок кишечника забезпечує виконання ключових фізіологічних функцій бактерії. Зокрема, метаболіти, такі як реутерин, інгібують ріст патогенних бактерій. Секреція органічних кислот сприяє зниженню рН кишечника, що стимулює проліферацію, диференціацію та дозрівання епітеліальних клітин, посилюючи бар'єрну функцію кишечника. *Lactobacillus reuteri* також здійснює синтез вітамінів B9 та B12, які мають важливе значення для здоров'я організму. Крім того, бактерія модулює імунну відповідь шляхом збільшення кількості В-лімфоцитів і CD4⁺ Т-лімфоцитів, а

також регуляції продукції протизапальних цитокінів (IL-10, IL-12, TGF- β) та зниження рівнів прозапальних медіаторів (IL-2, IL-6, TNF).

Lactobacillus reuteri сприяє зміцненню кишкового бар'єру та регенерації пошкодженої слизової оболонки завдяки комплексному впливу на клітини кишкового епітелію. Механізми включають захист морфологічної цілісності людських кишкових органоїдів (hIOs), стимуляцію проліферації, диференціації та дозрівання епітеліальних клітин із підвищенням експресії специфічних маркерів зрілості. Це призводить до збільшення довжини та площі ворсинок, а також кількості криптоподібних виростів, що відображає покращення структурної організації кишкового епітелію. Відновлення бар'єрної функції позитивно впливає на загальний стан організму, зокрема на довжину товстої кишки, фізіологічний стан та масу тіла [26, 27].

Органічні кислоти, продукувані *Lactobacillus reuteri* (молочна, оцтова, пропіонова, масляна), підтримують цю функцію шляхом зниження кишкового рН, стимуляції травних ферментів, сприяння росту та регенерації епітелію, а також підтримки балансу мікробіоти.

Висновок до розділу 1

Місцева доставка лікарських засобів є перспективним підходом для терапії захворювань ротової порожнини. Застосування стоматологічних гелів дозволяє забезпечити локальну дію активних компонентів безпосередньо в зоні ураження, що сприяє швидкому терапевтичному ефекту. Стоматологічні гелі здатні забезпечувати ефективне проникнення активних речовин у слизову оболонку ротової порожнини, що підвищує їх біодоступність і зменшує системні побічні ефекти. При розробці стоматологічних гелевих форм особлива увага приділяється використанню носіїв, які забезпечують контрольоване вивільнення активних компонентів.

Стоматологічні гелі мають переваги над іншими формами, зокрема уникнення подразнення шлунково-кишкового тракту, обхід метаболізму в печінці та підвищення біодоступності активних компонентів. Таким чином, стоматологічні гелі є ефективною лікарською формою для локальної терапії в

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		17

стоматології, що забезпечує оптимальну доставку лікарських засобів і високу
комплаєнтність пацієнтів.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						18
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

2 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

2.1 Характеристика готового продукту

Назва лікарського засобу:

Стоматологічний гель з екстрактом ромашки та пробіотичним компонентом під умовною назвою «Ромадент-Біо» (проект МКЯ)

Склад:

100 г гелю містить:

ромашки аптечної квітів екстракт сухий– 5 г,

Lactobacillus reuteri (пробіотичний комплекс, ліофілізовані культури) – 1×10^8 КУО.

Допоміжні речовини:

карбомер, гліцерин, вода очищена, триетаноламін, декспантенол, кислота молочна.

Рекомендації щодо застосування

Стоматологічний гель з екстрактом ромашки та пробіотичним компонентом під умовною назвою «Ромадент-Біо» - це засіб місцевої дії, що поєднує протизапальні, антисептичні та біорегуляторні властивості. Екстракт квіток ромашки чинить м'яку протизапальну, антибактеріальну, ранозагоювальну дію, знижує набряклість і біль у тканинах пародонта та слизовій оболонці ротової порожнини.

Пробіотичний компонент (*Lactobacillus reuteri*) сприяє відновленню природної мікрофлори ротової порожнини, пригнічує патогенні мікроорганізми, знижує ризик розвитку запальних та інфекційних уражень ясен і слизової оболонки.

Рекомендується для профілактики та в комплексному лікуванні:

- гінгівіту, пародонтиту, стоматиту, глоситу;
- подразнення слизової після стоматологічних маніпуляцій;
- дисбактеріозу порожнини рота (наприклад, після антибіотикотерапії);

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		19

- при носінні брекет-систем або зубних протезів.

Спосіб застосування

Наносити тонкий шар гелю на уражені ділянки слизової оболонки рота 2–3 рази на добу після гігієнічного чищення зубів. Не вживати їжу та не полоскати рот протягом 30 хв після нанесення.

Курс застосування – 7–14 днів або за рекомендацією лікаря.

У табл. 2.1. наведені основні показники якості гелю «Ромадент-Біо».

Таблиця 2.1.

Основні показники якості гелю «Ромадент-Біо»

Показники	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	Гель світло-жовтого кольору, однорідної консистенції, зі специфічним приємним ароматом ромашки.	Візуально
Ідентифікація - Декспантенол	На хроматограмах випробуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Декспантенол», час утримання основного піку декспантенолу має співпадати з часом утримування цього піка на хроматограмі розчину порівняння. Характерні реакції на лактати.	ДФУ, 2.2.29, 2.2.43 (метод рідинної хроматографії з мас-спектрометрією) ДФУ, 2.3.1
- Молочна кислота - Пробіотичний комплекс (<i>Lactobacillus reuteri</i>)	У мазках, пофарбованих за Грамом, мають знаходитись грампозитивні палички, характерні для лактобактерій. На густому середовищі МРС-4 мають виростати колонії слабоопуклі, напівпрозорі, сіруваті (<i>L. fermentum</i>) та/або опуклі, непрозорі білі (<i>L. plantarum</i>), на рідкому середовищі МРС-1 - у вигляді рівномірної каламуті та гомогенного білого осаду на дні пробірки.	За п. 2.3.1, 2.3.2 МКЯ,
pH	Від 5,0 до 7,0.	ДФУ, 2.2.3

Показники	Допустимі норми	Методи контролю
Однорідність	Препарат має бути однорідним.	Візуально
Маса вмісту контейнера, г	Від 14,4 до 15,6	За п. 5 МКЯ
Мікробіологічна чистота	Число забруднювальних аеробних мікроорганізмів (АМСС) – 10^2 КУО/г. Число забруднювальних дріжджових і плісневих грибів (УМСС) - 10^1 КУО/г. Не допускається наявність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г. Не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г.	ДФУ, 2.6.36, 2.6.38
Кількісне визначення Ромашки квітков екстракт сухий - Лактобактерії	В 1 г препарату: кількісне визначення ефірної олії, апігені 7-глюкозиду та лютеолін 7-глюкозиду. Загальна кількість клітин на кінець терміну придатності - не менше $1 \cdot 10^9$ КУО.	ДФУ, 2.2.29, 2.2.43, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії) метод поверхневого висівання

Умови зберігання: Зберігати в оригінальному упакованні для захисту від впливу світла при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності: 2 роки.

2.2 Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Характеристика сировини що використовуються при виробництві стоматологічного гелю з екстрактом ромашки та пробіотичним компонентом під умовною назвою «Ромадент-Біо» наведена у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика сировини для виробництва лікарського засобу «Ромадент-Біо», по 15,0 г у тубах

№	Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка (призначення у технології)
Основні компоненти				

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		21

1	Ромашки квіткові екстракт сухий	ТУ ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП»	Опис, розчинність, ідентифікація, важких металів, сухий залишок, мікробіологічна чистота	Активний компонент: забезпечує антимікробну та протизапальну дію
2	<i>Lactobacillus reuteri</i> (ліофілізована культура)	Пробіотик, GMP, ISO НТД ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП»	Концентрація: $\geq 10^9$ КУО/г; вологість: $\leq 5\%$; відсутність патогенів (<i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>S. aureus</i>); чистота культури	Активний компонент: виявляє протизапальну активність, антимікробну дію, сприяє гомеостазу орального мікріоіому.
3	Декспантенол	EurPh. 10.6, p. 6121	Чистота: $\geq 99\%$; відсутність домішок	Активний компонент, репаративна дія
Допоміжні компоненти				
4	Вода очищена	ДФУ 2.0, том 2, С. 129	Зовнішній вигляд. Нітрати – не більше 0,00002%. Питома теплопровідність не більше 4,3 мкС. Важкі метали – не більше 0,00001%. Мікробіологічна чистота	Розчинник
5	Гліцерин	Співрозчинник, ДФУ 2.0 2, с. 162	Чистота: $\geq 99\%$; вологість: $\leq 0.5\%$; рН: 5.0–7.0	Зволожувач: запобігає висиханню, забезпечує м'яку текстуру
6	Молочна кислота	Консервант, EurPh. 10.0, p. 3050	Чистота: $\geq 85\%$; рН: 2.0–3.0; відсутність домішок Fe $\leq 0.001\%$)	Регулятор рН: підтримує оптимальне середовище (рН 5.5–6.0) для пробіотиків
7	Карбопол	(ДФУ 1.1, с. 215, USP 24, NF 19 та ЄФ 4 вид. монографія Carbomers, торгова назва - карбопол).	Високомолекулярні поперечнозшиті полімери акрилової кислоти. Містить не менш 56 % та не більше 68% карбоксильних груп (-COOH) в перерахунок на суху речовину	Гелеутворювальна речовина
8	Трометамол	(2-аміно-2-(гідроксиметіл)-1,3-пропандіол) (ДФУ 2.0, том 2, С. 638).	Чистота: $\geq 99\%$; відсутність домішок	Нейтралізатор

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		22

9	Сахарин натрію	ЄФ, с. 2850	Чистота: $\geq 99\%$; відсутність домішок	Підсоложувач
Пакувальні матеріали				
10	Алюмінієво-пластикові туби	Упаковка	Герметичність; товщина стінки: 0.2–0.3 мм; бар'єрні властивості	Захищає від вологи, повітря, світла, забезпечує стабільність пробіотиків
11	Поліетиленовий ковпачок	Упаковка	Щільність прилягання; відсутність тріщин; стійкість до вологи	Забезпечує герметичність туби
12	Картонна коробка	Упаковка	Міцність: ≥ 200 г/см ² ; вологопоглинання: $\leq 10\%$; придатність до друку	Вторинна упаковка: захист туби, інформація для споживача
Готовий продукт				
13	Стоматологічний гель під умовною назвою «Ромадент-Біо»	НТД підприємства	Опис, ідентифікація, рН, однорідність, мікробіологічна чистота; кількісний вміст АФІ, маса вмісту контейнера, г	Готовий продукт: забезпечує догляд за ротовою порожниною, профілактику гінгівіту, карієсу, підтримує мікробіом

2.3 Характеристика біологічного агента

2.3.1 Ромашки квітки (*Chamomillae flores*)

Загальна характеристика: подрібнена сировина: суміш цілих, частково опалих квіткових кошиків, трубчастих і язичкових квітів, квітколож, шматочків стебел і листя. Колір жовтувато-зелений з білими вкрапленнями. Запах сильний, ароматний [7].

Фармакотерапевтична група. Протизапальні і спазмолітичні засоби.

Код АТС D11AX20.

Фармакологічні властивості. Квіти ромашки містять олію ефірну (не менше 0,3 %), до складу якої входить хамазулен, прохамазулен, інші терпени і сесквітерпени, а також флавоноїди, кумарини, полісахариди, солі мінеральні (12 %), каротин, кислоту аскорбінову, сито стерин, холін, кислоти органічні.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		23

Умови та термін зберігання. Квіти зберігають у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C. Приготований настій – у прохолодному місці, не більше 2 діб.

У ромашці міститься кілька класів біологічно активних речовин, які були виділені та використовуються у складі лікарських препаратів і косметичних засобах. Рослина містить від 0,24% до 1,9% ефірної олії, що складається з різних окремих компонентів. У ромашці ідентифіковано близько 120 вторинних метаболітів, серед яких — 28 терпеноїдів і 36 флавоноїдів.

Основні компоненти ефірної олії, що отримується з квіток ромашки — це терпеноїди α -бізаболол і його оксид, азулени (включно з хамазуленом) та ацетиленові похідні. Хамазулен і бізаболол — дуже нестабільні речовини, які найкраще зберігаються в спиртовій настоянці [3, 14].

До основних біоактивних компонентів ромашки відносять:

α -бізаболол, оксиди бізабололу А і В, хамазулен (або азулени), фарнезен, спіроефірні лактонові терпени, глікозиди, гідроксикумарини, флавоноїди (апигенін, лютеолін, патулетин і кверцетин), кумарини (герніарин та умбеліферон), терпеноїди та слизові речовини

Інші основні складники квіток ромашки — фенольні сполуки, насамперед флавоноїди: апигенін, кверцетин, патулетин у вигляді глікозидів та різних ацетильованих похідних. Серед них апигенін вважається найбільш перспективним. У вільному вигляді він міститься в невеликих кількостях, тоді як основна його частка знаходиться у вигляді різних глікозидів.

Ромашка здавна використовується як протизапальний, антиоксидантний, легкий в'яжучий засіб і як засіб, що сприяє загоєнню ран. У медицині її застосовують для лікування ран, виразок, екземи, подагри, подразнень шкіри, забиттів, опіків, афт, невралгії, ішіасу, ревматичних болей, геморою, маститу та інших захворювань [14].

Ромашка широко застосовується для лікування запалень шкіри та слизових оболонок, а також бактеріальних інфекцій шкіри, ротової порожнини, ясен і дихальних шляхів [21].

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						24
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

У складі гелю як активній компонент використовують екстракт ромашки сухий.

Екстракт ромашки сухий (Extractum Chamomillae siccum)

Екстракт отримують із квіткових кошиків *Matricaria recutita* L. (ромашка аптечна) шляхом екстракції водою або водно-спиртовою сумішшю (етанол 20–70 %) з подальшою концентрацією та сушінням (розпилювальним або вакуумним методом).

Опис

Аморфний порошок жовтого або жовтувато-коричневого кольору зі специфічним приємним ароматом, характерним для ефірної олії ромашки. Має гіркуватий смак.

Хімічний склад:

Флавоноїди (апігенін, лютеолін, кверцетин)

Сесквітерпеноїди (хамазулен, α -бісаболол)

Кумарини (умбеліферон, герніарин)

Полісахариди

Таніни

Мікрокількості ефірної олії (до 0,5 %)

Ідентифікація:

Проводиться методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), УФ-спектрофотометрії або спектроскопії з виявленням флавоноїдів та хамазулену.

Випробування:

Вміст флавоноїдів у перерахунку на апігенін — не менше 0,5 %

Вологість — не більше 8,0 %

Зольність загальна — не більше 6,0 %

Мікробіологічна чистота — згідно з вимогами ДФУ для рослинних екстрактів

Пестициди, важкі метали — у межах допустимих норм

Фармакологічна дія:

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		25

Протизапальна, антисептична, легка знеболювальна, заспокійлива, протиспазматична. Усуває подразнення слизових оболонок, сприяє загоєнню.

Застосування:

Застосовується у складі лікарських форм для лікування запалень слизової оболонки рота, ясен, глотки, а також у стоматологічних гелях, кремах, мазях, рідинах для полоскання.

2.3.2 Lactobacillus reuteri

Lactobacillus reuteri — грам-позитивна паличкоподібна бактерія, належить до роду *Limosilactobacillus* (раніше *Lactobacillus*). Вперше виділена у 1962 році, ця бактерія широко вивчається як пробіотик завдяки її здатності колонізувати шлунково-кишковий тракт, порожнину рота, сечостатеві шляхи та шкіру людини й тварин, демонструючи при цьому ряд корисних властивостей

Біологічна класифікація

Домен: *Бактерії (Bacteria)*

Відділ: *Firmicutes*

Клас: *Bacilli*

Ряд: *Lactobacillales*

Родина: *Lactobacillaceae*

Рід: *Lactobacillus*

Вид: *L. reuteri*

Морфологічні властивості

Форма і розміри: паличкоподібні, прямі або злегка зігнуті клітини, 2–4 мкм завдовжки, 0,5–1 мкм завширшки, розташовані поодинокі, парами або короткими ланцюжками [23].

Колонії на агарових живильних середовищах (MRS): дрібні (1–3 мм), гладкі, округлі, кремового або білого кольору, щільної текстури, непрозорі (рис. 2.1).

Мікроскопічні властивості

Грам-зabarвлення: грампозитивні, з товстим шаром пептидоглікану.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						26
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Ультраструктура: SEM зображення показують щільну поверхню клітин із фімбріями та мембранними везикулами.

Генетичні та фізіологічні властивості

Розмір геному: приблизно 2,28 Мб (варіюється 2,2–2,4 Мб); GC-вміст $\approx 38,6\%$

Присутність плазмід: в деяких штамів виявлені додаткові плазміди.

Метаболізм і ферментативна активність

Гомоферментативне бродіння: переважно утворюється молочна кислота, у гетероферментативних умовах також – оцтова кислота, CO_2 [27].

Ферментні активності: позитивна лактаза, негативна каталаза, оксидаза та уреаза; продукує бактеріоцини (реутерин, реутерицин, реутеріциклін).

Умови культивування

Середовище: MRS-бульйон, температура 37°C , анаеробні або мікроаерофільні умови

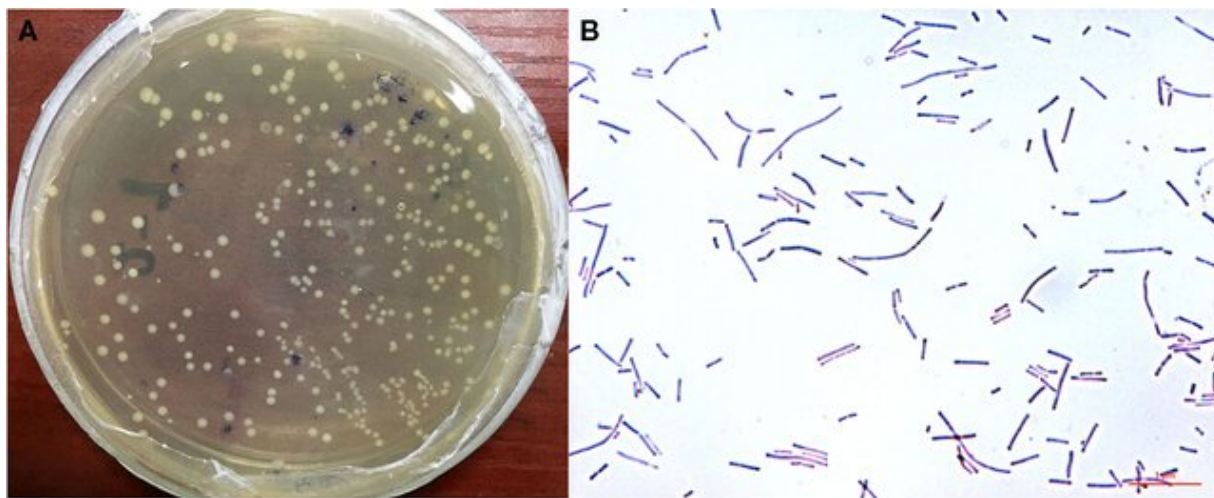


Рис. 2.1. Морфологічні характеристики (А) та мікроскопічні ознаки (В) зразків *Lactobacillus reuteri* HI120.

2.4 Біосинтез цільового продукту

Реутерин, один із ключових метаболітів *Lactobacillus reuteri*, чинить антимікробну дію, пригнічуючи ріст таких патогенних бактерій, як *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* і *Streptococcus pyogenes*, що сприяє підтриманню мікробіологічного гомеостазу шлунково-кишкового тракту. Реутерин належить до класу метаболітів, утворених під час ферментації гліцерину,

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

включаючи 3-гідроксипропіональдегід (3-НРА), його димерні форми, гідрат 3-НРА, акролеїн та 3-гідроксипропіонову кислоту. З них 3-НРА є домінуючим антимікробним агентом [26].

Існують дві основні гіпотези механізму антимікробної дії реутерину: перша полягає у взаємодії альдегідної групи реутерину з сульфгідрильними групами антиоксидантних молекул (наприклад, глутатіону), що призводить до утворення реактивних форм кисню (ROS) всередині клітини і її загибелі; друга гіпотеза передбачає конкурентне інгібування рибонуклеотидредуктази димером 3-НРА, що блокує синтез ДНК і експресію ключових генів, викликаючи загибель клітин.

Реутерин є широкоспектровим антимікробним агентом, який пригнічує ріст:

- грампозитивних та грамнегативних бактерій (у т. ч. *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Clostridium difficile*)
- дріжджів та грибів (*Candida albicans*)
- деяких вірусів

Окрім реутерину, *Lactobacillus reuteri* продукує інші потужні антимікробні речовини, такі як реутерицин 6, ротеноциклін (ефективні проти грампозитивних бактерій), фенілмолочна кислота (інгібує розвиток грибкових та плісневих інфекцій), а також перекис водню (H_2O_2), який має мультифункціональний вплив, зокрема, пов'язаний з імунними відповідями та окисним стресом.

Механізм біосинтезу реутерину у *Lactobacillus reuteri*

Біосинтез реутерину починається з гліцеролу, який *Lactobacillus reuteri* отримує з навколишнього середовища (наприклад, з харчових продуктів або слизу кишечника).

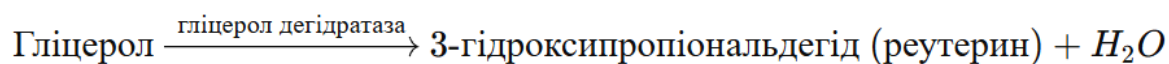
- Ферментативне перетворення:

Гліцерол перетворюється на 3-гідроксипропіональдегід (реутерин) під дією ферменту гліцерол/діол дегідратази (glycerol dehydratase, EC 4.2.1.30).

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						28
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Цей фермент залежний від вітаміну В12 (кобаламіну), тому наявність цього коферменту є критичною умовою синтезу [26].

Реакція дегідратації:



Анаеробні умови:

Реакція відбувається переважно в анаеробних умовах, тобто при обмеженому доступі кисню, які характерні для шлунково-кишкового тракту людини.

Перетворення в акролеїн (частково):

Частина реутерину може перетворюватися на акролеїн, ще більш реактивну і токсичну форму, яка підсилює антимікробну дію.

Він діє шляхом реакції з білками, нуклеїновими кислотами та мембранами мікроорганізмів, викликаючи порушення їх життєдіяльності.

Таким чином, реутерин — це вторинний метаболіт, який утворюється *Lactobacillus reuteri* з гліцеролу за участю кобаламінзалежної гліцерол-дігідратази. Ця сполука забезпечує конкурентні переваги для пробіотика, знижує рівень патогенних мікроорганізмів та є перспективним об'єктом для використання в медичних і харчових технологіях.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		29

3 ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1 Розрахунок матеріального балансу

Виробництво стоматологічного гелю починається з підготовки сировини і завершується фасуванням готового продукту.

Одна серія складає 10000 упаковок по 15 г. Розрахуємо витрати компонентів для отримання стоматологічного гелю, враховуючи його склад і 2% втрат на кожній стадії.

Одна серія = 10 000 упаковок $\times$ 15 г = 150 000 г = 150 кг готового продукту (без урахування втрат)

Кількість стадій: 5

Втрати на кожній стадії: 2%

Коефіцієнт втрат на кожній стадії: 0,98

Загальний коефіцієнт виходу (5 стадій):

$K_{\text{загальний}} = 0,985 \approx 0,9$

Маса сировини з урахуванням втрат:

Маса з урахуванням втрат = 150 кг $\times$ 0,9039 $\approx$ 165,96 кг

Розрахунок для серії 165,96 кг (з урахуванням втрат):

Компонент	Вміст, %	Маса, кг
Сухий екстракт ромашки	5,0	8,30
Ліофілізат <i>L. reuteri</i>	2,0	3,32
Декспантенол	5,0	8,30
Карбопол 934 Р	3,0	4,98
Трометамол	3,0	4,98
Гліцерин	10,0	16,60
Молочна кислота	0,1	0,166
Сахарин натрію	0,1	0,166
Вода очищена	71,8	119,18
Разом	100,0	165,96 кг

**Матеріальний баланс стадій виробництва стоматологічного гелю
«Ромадент-Біо»**

Витрачено				Отримано			
№	Найменування сировини та напівпродуктів	Од. виміру	Кількість	№	Найменування кінцевого продукту, відходів та витрат	Од. виміру	Кількість
Стадія 1 Приготування концентрату екстракту ромашки							
	<i>А Сировина</i>				<i>Б Напівпродукт</i>		
1	Ромашки квіткові екстракт сухий (РКЕС)	кг	8,30	1	Концентрат екстракту ромашки	кг	24,90
2	Гліцерин	кг	16,60		Втрати	кг	0,50
	Всього	кг	24,90		Всього	кг	24,90
Стадія 2 Приготування розчину трометамолу							
	<i>А Сировина</i>				<i>Б Напівпродукт</i>		
1	Трометамол	кг	4,98	1	Розчин трометамолу	кг	14,90
2	Вода очищена	кг	9,92		Втрати	кг	0,10
	Всього	кг	14,90		Всього	кг	14,90
Стадія 3 Отримання основи гелю							
	<i>А Сировина</i>				<i>Б Напівпродукт</i>		
1	Вода очищена	кг	97,76	1	Гелева основа	кг	140,74
2	Декспантенол	кг	8,30		Втрати	кг	2,82
3	Сахарин натрію	кг	0,166				
4	Карбопол 934Р	кг	4,98				
5	Розчин трометамолу	кг	14,90				
	Всього	кг	126,11		Всього	кг	143,56
Стадія 4 Введення діючих речовин в основу та гомогенізація гелю							
	<i>Б Напівпродукт</i>				<i>Б Напівпродукт</i>		

1	Гелева основа	кг	140,74	1	Готовий гель	кг	163,62
2	Концентрат РКЕС	кг	24,90		Втрати	кг	3,34
3	Молочна кислота	кг	0,166				
4	Ліофілізована біомаса <i>L. reuteri</i>	кг	3,32				
	Всього	кг	169,13		Всього	кг	169,13

Стадія 5 Фасування та пакування

	Б Напівпродукт				Б Готовий продукт		
1	Гель нефасований	кг	163,62	1	Гель фасований (10 000 уп. × 15 г)	кг	150,00
					Втрати на фасуванні	кг	3,27
					Контрольна проба/технологічний залишок	кг	10,35
	Всього	кг	163,62		Всього	кг	163,62

3.2 Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

У структурі підприємств з виробництва МЛЗ, зокрема гелів, зазвичай передбачаються наступні підрозділи:

- цех з виробництва МЛЗ;
- лабораторія контролю якості;
- цех фасування та упаковки;
- склад сировини;
- склад готового продукту.

Для виготовлення гелів застосовують різноманітне обладнання.

Устаткування цеху з виробництва МЛЗ:

– ємності; змішувачі; гомогенізатори та інше обладнання.

Устаткування цеху для фасування й пакування:

– фасувальні машини для наповнення тари (баночок, туб, футлярів); компресорне обладнання; установки для контролю кількості упаковок у плівку та подібні пристрої.

Для отримання напівпродуктів, основи гелю та самого гелю проводять процеси розчинення інгредієнтів. Для цього застосовують реактори-змішувачі, обладнані мішалками, що забезпечують ефективне перемішування. Зазвичай використовуються мішалки якорного, планетарного.

Суміш після змішування проходить через гомогенізатор і фільтр, далі по обігріваному трубопроводу потрапляє у вакуумний реактор. Матеріали для реакторів підбирають із різних сталей для оптимізації теплопровідності та забезпечення потрібних температур процесу. Такі реактори відрізняються високою надійністю й довгим терміном служби. Вони можуть комплектуватися додатковими пристроями: нагрівальними й охолоджувальними сорочками, температурними й рівномірними датчиками, мірними трубками, вакуумними системами, системами нагнітання та впорскування, миючими головками, ущільненими люками й оглядовими вікнами, гомогенізаторами, різними мішалками та диспергаторами, що занурюються.

Для виготовлення гелю як основне обладнання пропонуємо вакуумний реактор РСГПП-200 ВК для м'яких лікарських форм об'ємом 200 л із механізмом підйому кришки виробництва компанії Промвіт, Україна.

Призначення реактора : приготування мазей, гелів, емульсій та суспензій.

Конструкція реактора відповідає вимогам GMP EU.

- Винесений з корпусу гомогенізатор роторного типу 2-ступінчастий.

1-й ступінь являє собою шнековий осьовий насос, який проводить попереднє змішування та нагнітання компонентів продукту в камеру 2-го ступеня, а також забезпечує циркуляцію та вивантаження продукту;

2-й ступінь, що складається з ротора та статора, гомогенізує суміш.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		33

– дисперсність суміші «рідина-рідина» після гомогенізації – від 5-ти до 50,0 мкм, залежно від видів продукту та часу гомогенізації.

Вивантаження продукту здійснюється через розвантажувальний патрубок контуру циркуляції Dn50;

Додаткові опції :

- Механізм нахилу (повороту) корпусу;
- Зовнішній контур циркуляції продукту з двома введеннями продукту в корпус реактора;

- автоматична система наповнення корпусу водою у складі системи тензометрії та автоматичного клапана у кришці корпусу, що відсікає подачу води після подачі запрограмованої кількості води;

- система тензометрії у складі 4-х тензодатчиків та контролера системи з дисплеєм у пульті управління;

- система введення компонентів продукту в зону гомогенізації (1-ю камеру гомогенізатора) у складі воронки, трубопроводу та регульованого клапана;

- автономна вакуум система у складі вакуум насоса та вакуум пастки та автоматики підтримки заданої глибини вакууму;

Пульт може бути кнопочний або з панеллю оператора та активною мнемосхемою з управлінням усіма системами реактора.

Документація :

Паспорт, інструкція з експлуатації, паспорт судини, що працює під тиском, та комплект документації для подальшої атестації виробництва з протоколами FAT/SAT, OQ/IQ.

Технічні характеристики реактора РСГПП-200 ВК

робочий об'єм, л	200
корпус із приварним еліптичним днищем	та відокремленою еліптичною кришкою
механізм підйому кришки	2х стійковий електромеханічний
механізм повороту (перекидання)	корпуси після підйому кришки
тиск у корпусі, бар	від - 0,9 до + 2,0
T max · в корпусі про С	до +95

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		34

сорочки корпусу: теплообмінна, оснащена ТЕН-ми	для нагрівання продукту та теплоізолююча
тиск у сорочці, бар	до + 3,0
T ^{про} max, у сорочці ^{про} С	до + 98
якірна мішалка з плаваючими скребками з тефлону	з плавно регульованою швидкістю в діапазоні від 15 до 60 об/хв
вали мішалки та ротора диспергатора ущільнюються подвійними	торцевими ущільненнями з незалежною системою мастила та охолодження;
зовнішній контур циркуляції	та вивантаження продукту Dn50
винесений з корпусу гомогенізатор	роторного типу 2-х ступінчастий
Пульт керування оснащений електрокомпонентами для керування всіма системами реактора:	
механізмом підйому кришки	та механізмом нахилу (повороту) корпусу
частотними регуляторами приводу	мішалки та ротора гомогенізатора
ПІД-регулятором для регулювання	температури продукту
матеріал виготовлення у контакті з продуктом	сталь AISI 316 L (03X17H9M2)
матеріал виготовлення не в контакті з продуктом	сталь AISI 304 (07X17H9)
контактуючих з продуктом Ra	≤ 0,6
зовнішні поверхні Ra	≤ 0,8
зовнішніх зварних швів Ra	≤ 1,6
Оснащення кришки:	
оглядове вікно Dn100	зі склоочисником та ліхтарем підсвічування
люк технологічний	Dn 200
мановакуумметр	штуцер Dn 20
є датчик тиску	є клапан запобіжний
подача вакууму	штуцер Dn10 з краном – повітря
технологічний	штуцер Dn 20
технологічний	штуцер Dn50
Оснащення днища:	
донний кульовий вентиль Dn65 для подачі компонентів продукту	в корпус диспергатора і далі контур циркуляції.
датчик температури ТСП	
Встановлена потужність, кВт:	
привід якірної мішалки	3
привід гомогенізатора	11
привід підйому кришки корпусу	0,37
привід нахилу корпусу	0,37

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		35

ТЕН у сорочці	15
циркуляційний насос теплоносія	0,12
вакуум насос	1,3
Габаритні розміри, мм, не більше: (без вакууму насоса)	
довжина	1350
ширина	1700
висота з опущеною кришкою	2400
висота з піднятою кришкою	3150
Маса нетто, кг	1100

Виробництво стоматологічного гелю з екстрактом ромашки та пробіотичним компонентом (*Lactobacillus reuteri*) передбачає п'ять технологічних стадій: зважування компонентів, приготування концентрату екстракту ромашки, приготування розчину трометамолу, отримання основи гелю, введення діючих компонентів та отримання готового гелю та фасування з пакуванням. Для кожної стадії підібрано обладнання, яке забезпечує заповнення робочого об'єму приблизно на 70%. У цьому розділі наведено технологічні розрахунки для однієї серії гелю масою 150 кг (10 000 упаковок по 15 г), з урахуванням втрат сировини (загальна маса сировини – 165,96 кг).

Вихідні дані

Сумарна маса сировини для однієї серії становить 165,96 кг. Об'єм сировини розраховується з урахуванням середньої густини продукту 1,195 кг/л, отриманої як середнє значення діапазону 0,95–1,44 кг/л:

$$V_{\text{сировини}} = M_{\text{сировини}} / \rho_{\text{середня}}$$

$$V_{\text{сировини}} = 165,96 / 1,195 \approx 138,88 \text{ л}$$

Технологічний процес включає п'ять стадій, на кожній з яких втрати сировини становлять 2%, що забезпечує загальний коефіцієнт виходу 0,9. Основним обладнанням є реактор-змішувач РСГПП-200 ВК з робочим об'ємом 200 л. Об'єм завантаження при заповненні на 70% становить:

$$V_{\text{зав}} = V_{\text{роб}} \times 0,7$$

$$V_{\text{зав}} = 200 \times 0,7 = 140 \text{ л}$$

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		36

Реактор забезпечує тиск у корпусі від -0,9 до +2,0 бар, температуру до +95 °С, оснащений якірною мішалкою зі швидкістю обертання 15–60 об/хв та двоступеневим гомогенізатором. Тривалість робочої зміни становить 8 годин, підготовчо-заготівельні операції для обладнання займають 1,5 години.

Зважування компонентів

Зважування компонентів здійснюється у приміщенні класу чистоти D. Для великих наважок (вода очищена, гліцерин, декспантенол) використовуються промислові ваги ВБА-2700-П-Х із діапазоном зважування 300–3000 кг та ціною поділки 1 кг. Для малих наважок (екстракт ромашки, трометамол, сахарин натрію, карбомер, молочна кислота, біомаса *L. reuteri*) застосовуються аналітичні ваги ЕР 613 із діапазоном до 610 г та ціною поділки 0,001 г. Наважки готують у контейнерах із нержавіючої сталі AISI 316L об'ємом 20 л для великих компонентів та 1 л для малих.

Зважування всіх компонентів триває 0,5 години. Загальний час, включаючи підготовку ваг (0,5 години), становить 1 годину. Коефіцієнт ефективності використання обладнання розраховується як:

$$\text{Кеф.вик.} = (\text{Тф.р.} + \text{Тп.з.}) / \text{Тзм}$$

$$\text{Кеф.вик.} = (0,5 + 0,5) / 8 = 0,12$$

де Тф.р. – фактичний час роботи (0,5 год),

Тп.з. – час підготовки (0,5 год),

Тзм – тривалість зміни (8 год).

Одні промислові та одні аналітичні ваги забезпечують виконання операції.

Стадія 1: Приготування концентрату екстракту ромашки

Для приготування концентрату екстракту ромашки використовується збірник-змішувач із нержавіючої сталі AISI 316L об'ємом 20 л, оснащений мішалкою зі швидкістю 50 об/хв. Об'єм концентрату становить 10% від загального об'єму сировини:

Об'єм концентрату розраховується за формулою:

$$V \text{ концентрату} = V \text{ сировини} \times 0,1$$

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						37
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

$$V_{\text{концентрату}} = 138,88 \times 0,1 = 13,89 \text{ л (4.4)}$$

Робочий об'єм завантаження збірника:

$$V_{\text{зав}} = 20 \times 0,7 = 14 \text{ л (4.5)}$$

Рівень заповнення: $13,89 / 20 \approx 0,69$ (69%), що відповідає вимозі 70%.

Перемішування з візуальним контролем розчинення триває 0,5 години, завантаження компонентів – 0,5 години, загальний час циклу – 1 година.

Кількість збірників розраховується за формулою:

$$N = V_{\text{сировини}} / (V_{\text{зав}} \times K_{\text{ц}} \times T_{\text{ц}})$$

$$N = 13,89 / (14 \times 1 \times 1) \approx 0,99 \text{ (4.6)}$$

де $K_{\text{ц}} = 1$ (один цикл за зміну), $T_{\text{ц}} = 1$ год. Отже, один збірник достатній.

Коефіцієнт ефективності розраховується так:

$$K_{\text{еф.вик.}} = (0,5 + 1,5) / 8 = 2 / 8 = 0,25$$

Стадія 2: Приготування розчину трометамолу

Розчин трометамолу готують у збірнику-змішувачі з нержавіючої сталі AISI 316L об'ємом 10 л, оснащеному мішалкою зі швидкістю 50 об/хв. Об'єм розчину становить 5% від сировини:

Об'єм розчину розраховується за формулою:

$$V_{\text{розчину}} = V_{\text{сировини}} \times 0,05$$

$$V_{\text{розчину}} = 138,88 \times 0,05 = 6,94 \text{ л}$$

Робочий об'єм завантаження:

$$V_{\text{зав}} = 10 \times 0,7 = 7 \text{ л (4.9)}$$

Рівень заповнення: $6,94 / 10 \approx 0,69$ (69%).

Розчинення триває 0,5 години, завантаження – 0,5 години, загальний час циклу – 1 година. Кількість збірників розраховується за формулою:

$$N = 6,94 / (7 \times 1 \times 1) \approx 0,99$$

Один збірник достатній.

Коефіцієнт ефективності:

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

Стадія 3: Отримання основи гелю

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						38
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Для отримання основи гелю використовується реактор-змішувач РСГПП-200 ВК. Об'єм сировини (вода очищена, декспантенол, сахарин натрію, карбомер, розчин трометамолу) становить 80% від загального об'єму:

$$V_{\text{основа}} = V_{\text{сировини}} \times 0,8$$

Підставляючи значення:

$$V_{\text{основа}} = 138,88 \times 0,8 = 111,1 \text{ л}$$

Заповнення реактора: $111,1 / 200 \approx 0,56$ (56%), що нижче 70%, але реактор використовується для повного об'єму на наступній стадії.

Процес включає:

- перемішування (3 хвилини, 0,05 години),
- набухання карбомеру (1 година),
- нейтралізацію з перемішуванням під вакуумом (-0,05 МПа, 800 об/хв, 20 хвилин, 0,33 години),
- завантаження (0,5 години).

Загальний час циклу:

$$T_{\text{ц}} = 0,05 + 1 + 0,33 + 0,5 = 1,88 \text{ год}$$

Кількість реакторів розраховується за формулою:

$$N = V_{\text{основа}} / (V_{\text{зав}} \times K_{\text{ц}} \times T_{\text{ц}})$$

Підставляючи значення:

$$N = 111,1 / (140 \times 1 \times 1,88) = 111,1 / 263,2 \approx 0,42$$

Отже, один реактор достатній.

Коефіцієнт ефективності:

$$K_{\text{еф.вик.}} = (1,88 + 1,5) / 8 = 3,38 / 8 \approx 0,42$$

Стадія 4: Введення діючих речовин в основу та гомогенізація гелю

Для отримання гелю використовується реактор РСГПП-200 ВК. Об'єм сировини становить 138,88 л, заповнення: $138,88 / 200 \approx 0,69$ (69%).

Процес включає:

- додавання концентрату ромашки (0,1 години),
- молочної кислоти з контролем рН (0,1 години),
- біомаси *L. reuteri* при 20–22 °С (5 хвилин, 0,08 години),

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						39
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- гомогенізацію (25 хвилин, 0,42 години) під вакуумом,
- завантаження (0,5 години).

Час циклу:

$$T_{\text{ц}} = 0,1 + 0,1 + 0,08 + 0,42 + 0,5 = 1,20 \text{ год}$$

Кількість реакторів розраховується за формулою:

$$N = V_{\text{сировини}} / (V_{\text{зав}} \times K_{\text{ц}} \times T_{\text{ц}})$$

$$N = 138,88 / (140 \times 1 \times 1,2) = 138,88 / 168 \approx 0,83$$

Отже, один реактор достатній.

Коефіцієнт ефективності:

$$K_{\text{еф.вик.}} = (1,2 + 1,5) / 8 = 2,7 / 8 \approx 0,34$$

Стадія 5: Фасування та пакування

Готовий гель передається до збірника з нержавіючої сталі AISI 316L об'ємом 200 л, оснащеного мішалкою, із робочим об'ємом завантаження 140 л (70%). Об'єм гелю становить 138,88 л, що забезпечує заповнення на 69%. Перемішування у збірнику та передача гелю до бункера фасувальної машини триває 0,5 години, підготовка обладнання – 1,5 години, загальний час – 2 години.

Кількість збірників розраховується як:

$$N = V_{\text{сировини}} / (V_{\text{зав}} \times K_{\text{ц}} \times T_{\text{ц}})$$

$$N = 138,88 / (140 \times 1 \times 1) \approx 0,99$$

Один збірник достатній.

Коефіцієнт ефективності:

$$K_{\text{еф.вик.}} = (0,5 + 1,5) / 8 = 2 / 8 = 0,25$$

Фасування гелю в туби по 15 г здійснюється на високошвидкісному тубонаповнювальному автоматі HTGF-160 із продуктивністю 16 800 туб за годину. Для фасування 10 000 туб час роботи становить:

$$T_{\text{р}} = M_{\text{зм}} / q$$

$$T_{\text{р}} = 10\,000 / 16\,800 \approx 0,595 \text{ год}$$

З урахуванням підготовки обладнання (1,5 години), загальний час:

$$T_{\text{заг}} = T_{\text{р}} + T_{\text{п.з.}} = 0,595 + 1,5 = 2,095 \text{ год}$$

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						40
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Кількість автоматів:

$$N = M_{\text{зм}} / (T_{\text{эф.р.}} \times q)$$

$$N = 10\,000 / (5 \times 16\,800) = 10\,000 / 84\,000 \approx 0,119$$

Один автомат HTGF-160 достатній.

Коефіцієнт ефективності:

$$\text{Кеф.вик.} = (T_{\text{р}} + T_{\text{п.з.}}) / T_{\text{зм}}$$

$$\text{Кеф.вик.} = (0,595 + 1,5) / 8 = 2,095 / 8 \approx 0,262$$

Етикетування туб виконується на автоматичній етикетувальній машині ZONESUN ZS-TB260 із продуктивністю 3000 туб за годину. Час етикетування:

$$T_{\text{р}} = M_{\text{зм}} / q$$

$$T_{\text{р}} = 10\,000 / 3000 \approx 3,333 \text{ год}$$

З урахуванням підготовки обладнання:

$$T_{\text{заг}} = 3,333 + 1,5 = 4,833 \text{ год}$$

Кількість автоматів:

$$N = M_{\text{зм}} / (T_{\text{эф.р.}} \times q)$$

$$N = 10\,000 / (5 \times 3000) = 10\,000 / 15\,000 \approx 0,667$$

Один автомат достатній.

Коефіцієнт ефективності:

$$\text{Кеф.вик.} = (T_{\text{р}} + T_{\text{п.з.}}) / T_{\text{зм}}$$

$$\text{Кеф.вик.} = (3,333 + 1,5) / 8 = 4,833 / 8 \approx 0,604$$

Висновки

Для виробництва однієї серії стоматологічного гелю масою 150 кг підібрано обладнання із заповненням робочого об'єму приблизно на 70%:

Зважування: одні промислові ваги ВБА-2700-П-Х, одні аналітичні ваги ЕР 613.

Стадія 1: один збірник-змішувач об'ємом 20 л.

Стадія 2: один збірник-змішувач об'ємом 10 л.

Стадія 3 та 4: один реактор-змішувач РСГПП-200 ВК. Стадія 5: один збірник об'ємом 200 л, один тубонаповнювальний автомат HTGF-160, один

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						41
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

етикетувальний автомат ZONESUN ZS-TB260. Коефіцієнти ефективності використання обладнання варіюють від 0,125 (зважування) до 0,604 (етикетування), що підтверджує достатню продуктивність для виробництва однієї серії за 8-годинну зміну з можливістю масштабування

3.3 Опис технологічного процесу

Процес виробництва стоматологічного гелю з рослинним екстрактом та пробіотичним компонентом необхідно проводити в асептичних умовах, що спрямовані на запобігання мікробного забруднення як вихідної сировини, так і кінцевого продукту, з дотриманням технологічного регламенту.

Під час розробки технології гелю ретельно проаналізовано всі етапи, щоб визначити ключові параметри для моніторингу та валідації у промисловому масштабі. Вхідний контроль якості сировини, допоміжних і пакувальних матеріалів здійснює відділ контролю якості (ВКЯ) відповідно до нормативних документів. Сировина супроводжується сертифікатом аналізу та, за потреби, інформацією про безпеку.

Технологічний процес розпочинається з підготовки приміщень, персоналу, обладнання та документації.

Опис технологічного процесу виробництва гелю

У виробничому приміщенні зважування (клас чистоти D) на вагах промислових та вагах аналітичних зважують інгредієнти на одну серію лікарського засобу. Наважки готують у переносних ємностях.

Стадія 1. Приготування концентрату екстракту квіток ромашки сухого. На вагах відважують у збірнику гліцерин та екстракт квіток ромашки сухий і поміщають до реактора при перемішуванні. Повноту розчинення контролюють візуально.

Стадія 2. Приготування розчину трометамолу. У збірнику відважують необхідну кількість трометамолу та з мірника передають необхідну кількість води очищеної. Розчин нейтралізатору перемішують мішалками до повного розчинення речовини.

Стадія 3. Отримання основи гелю.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

У реактор відмірюють необхідну кількість очищеної води, додають зі збірника відважену кількість декспантенолу та натрію сахарину, після чого вмикають мішалку й перемішують суміш протягом 3 хвилин. У цей же реактор поступово, невеликими порціями, вносять карбомер і залишають на 1 годину для набухання. Диспергований розчин перемішують до отримання однорідної дисперсії, що перевіряють візуально. Нейтралізацію дисперсії карбомеру проводять у реакторі при безперервному перемішуванні (швидкість обертання мішалок — 800 об/хв), додаючи за допомогою вакууму розчин триметамолу кількома порціями. Отриману масу перемішують 20 хвилин. Щоб уникнути утворення повітряних бульбашок, перемішування здійснюють під вакуумом - 0,05 МПа до формування однорідної прозорої безбарвної гелевої основи. Гель перевіряють на однорідність і значення рН.

Стадія 4. Введення діючих речовин в основу та гомогенізація гелю.

До реактора з підготовленою гелевою основою послідовно додають концентрат екстракту ромашки в гліцерині з першого етапу й ретельно перемішують. Потім вносять молочну кислоту, контролюючи рН розчину. Далі додають відважену ліофілізовану біомасу *L. reuteri* за температури 20–22 °С і перемішують 5 хвилин, щоб мінімізувати термічний стрес. Гомогенізацію проводять у реакторі з рамною мішалкою протягом 25 хвилин із одночасним вакуумуванням, щоб уникнути аерації гелю. Після гомогенізації відбирають проби з різних зон реактора для аналізу проміжного продукту. Готовий гель — однорідна маса світло-жовтого кольору зі специфічним запахом — має відповідати вимогам МКЯ.

Стадія 5. Фасування та пакування гелю.

Після підтвердження позитивних результатів аналізу нефасований гель перемішують і за допомогою вакууму перекачують у збірник із нержавіючої сталі, оснащений мішалкою. Зі збірника гель подають у бункер тубонаповнювального автомата.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП» володіє всіма ресурсами, необхідними для впровадження зазначених технологій: цехи з GMP-сертифікацією

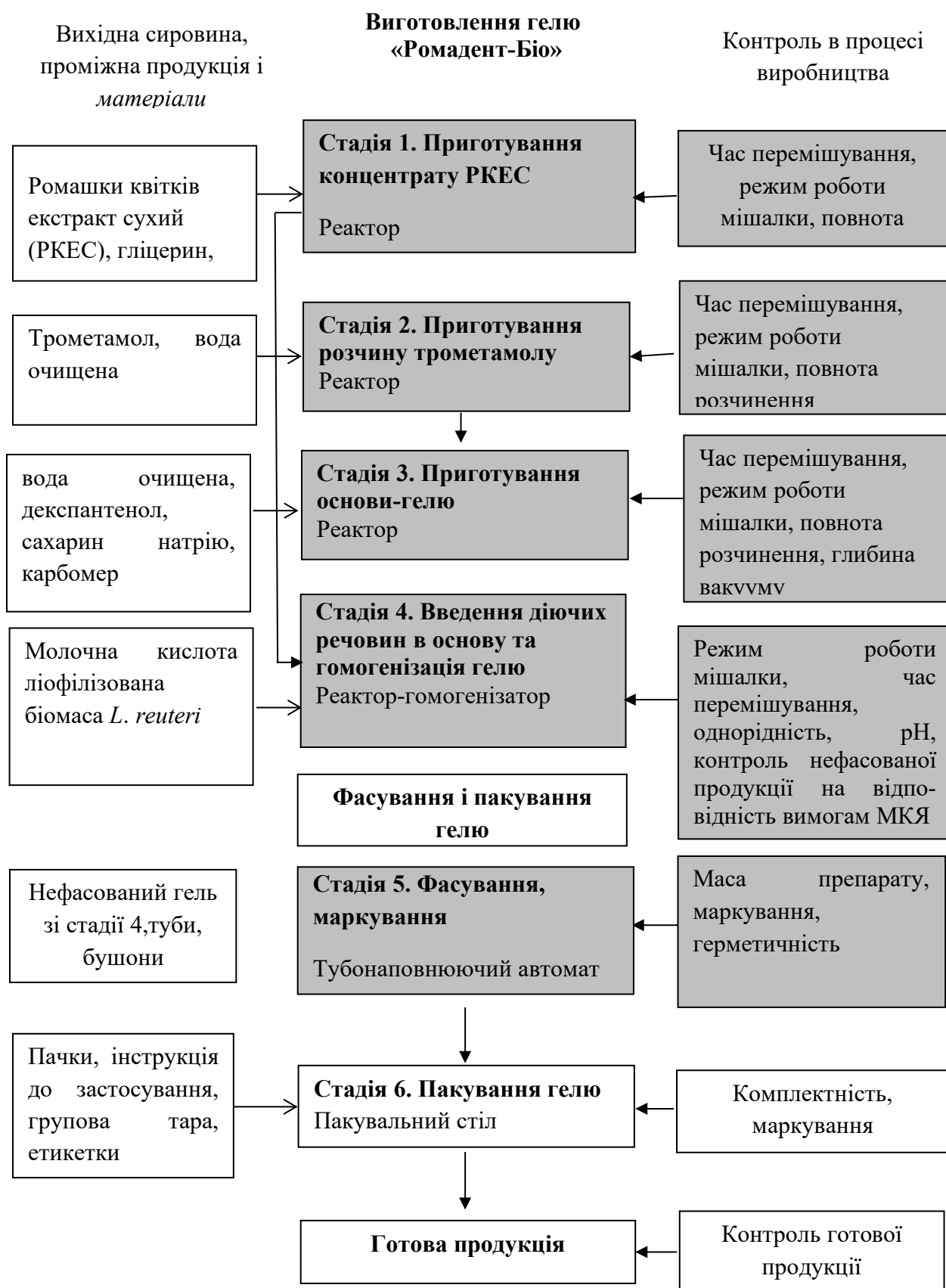
					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						43
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

забезпечують асептику та контроль якості; наукові лабораторії дозволяють проводити тестування штамів, розробку формул і мікробіологічний моніторинг; наявний досвід роботи дає змогу адаптувати технології для виготовлення гелю.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						44
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання)

На рис. 3.2 представлено технологічну схему гелю «Ромадент-Біо»



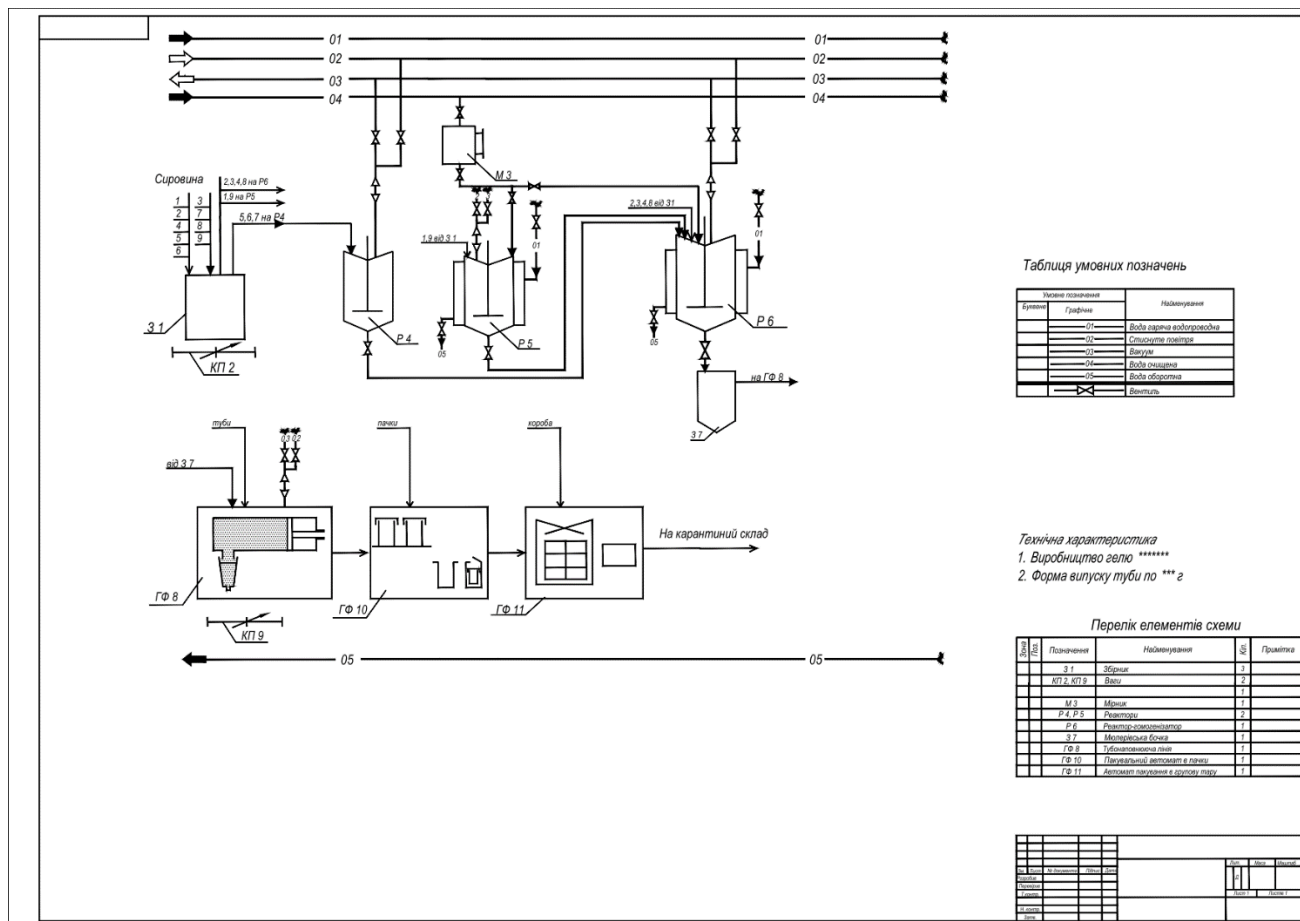


Рис. 3.3. Апаратурна схема виробництва гелю «Ромадент-Біо»

Специфікація обладнання виробничої ділянки отримання «Ромадент-Біо» представлена у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Специфікація обладнання ділянки з виробництва гелю «Ромадент-Біо»

Позначення на схемі	Найменування	Матеріал	Постачальник / виробник (Україна)
З-1	Ємність для зважування з лабораторними вагами (max 3100 г, min поділка 0,01 г, точність ±0,1%)	Скло / метал	Mettler Toledo Україна, Автовес
З-2	Збірник для розчину трометамолу (50 л, мішалка 50 об/хв)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ НВК Промфарм (ТМ Промвіт)

М-3	Мірник для води очищеної (50 л)	Нержавіюча сталь AISI 316L	Укртехнопром, ТОВ "Аквасистеми"
Р-4	Реактор-змішувач додатковий (200 л, мішалка 50 об/хв, вакуум -0,05 МПа)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ НВК Промфарм (ТМ Промвіт)
Р-5	Реактор-змішувач для концентрату екстракту (200 л, мішалка 50 об/хв, вакуум -0,05 МПа)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ НВК Промфарм (ТМ Промвіт)
Р-6	Реактор-змішувач для основи гелю (200 л, мішалка 800 об/хв, вакуум -0,05 МПа)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ НВК Промфарм (ТМ Промвіт)
Р-7	Реактор-змішувач для гомогенізації гелю (200 л, рамна мішалка, вакуум -0,05 МПа)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ НВК Промфарм (ТМ Промвіт)
З-8	Збірник для нефасованого гелю (200 л, мішалка)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ НВК Промфарм (ТМ Промвіт)
ГФ-8	Тубонаповнювальний автомат НТGF-160 (продуктивність 16 800 туб/год)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ "Фармапостач", представник Zhi-Tong
З-9	Мюлеровська бочка (200 л)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ НВК Промфарм (ТМ Промвіт)
ГФ-10	Пакувальний автомат у пачки ГФ-10 (продуктивність 500 пачок/год)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ "Укрфармапак", Завод "Фармапак"
ГФ-11	Автомат пакування в групову тару ГФ-11 (продуктивність 300 груп/год)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ "Укрфармапак", Завод "Фармапак"

3.5 Критичні параметри виробництва

Контрольовані технологічні параметри кожної стадії технологічного процесу представлені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Критичні параметри технологічного процесу виробництва гелю «Ромадент-Біо»

Но- мер кон- троль ної точки та стадії	Об'єкт кон- тролю і показ- ник, що визна- чається	Метод контролю	Періодич- ність пе- ревірки та порядок відбору проб	Нормативна характери- стика показ- ника, що визначається
Стадія 1 Зважування сировини				
К 1.1	Маса кожного компонента	Ваговий (промислові, аналітичні ваги)	Перед приготування м серії	Відповідність рецептурі ($\pm 1\%$ для ос- новних ком- понентів)
Стадія 2 Приготування концентрату екстракту ромашки				
К 2.1	Повнота розчинення екстракту	Візуальний	В ході стадії	Відсутність видимих часток екстракту
Стадія 3 Приготування розчину трометамолу				
К 3.1	Повнота розчинення трометамолу	Візуальний	В ході стадії	Прозорий розчин без осаду
К 3.2	Об'єм води очищеної	Об'ємний (мірник)	Перед завантаження м	Відповідно до рецептури
Стадія 4 Отримання гелевої основи				
К 4.1	Однорідність дисперсії карбомеру	Візуальний	Після набухання	Однорідна маса без згустків
К 4.2	Значення рН	Потенціометрія	Після нейтралізації	рН 6,0–7,5
Стадія 5 Введення активних компонентів та гомогенізація гелю				
К 5.1	Однорідність і колір гелю	Візуальний	Після гомогенізації	Світло-жо- втий од- норідний гель

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						48
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

				без буль- башок повітря
К 5.2	Значення рН	Потенціометрія	Після додавання молочної кислоти	рН 6,0–7,5
К 5.3	Температура при введенні біомаси <i>L. reu- teri</i>	Фізичний (термометр)	Перед додаванням	20–22 °С
Стадія 6 Фасування та пакування				
К 6.1	Маса гелю в упаковці	Ваговий	Під час фасування	15 г ± 5%
К 6.2	Якість закупорювання упаковки	Візуальний	Після фасування	Герметичніст ь, відсутність пошкоджень
К 6.3	Мікробіологічн а чистота	Мікробіологічни й	Перед маркуванням	Відповідність вимогам ДФУ (ТАМС, ТУМС, відсутність <i>E. coli</i> , <i>Salmo- nella</i>)
К 6.4	Якість етикетування	Візуальний	Під час етикетування	Відповідність макету, чіткість маркування
К 6.5	Якість упаковки	Візуальний	Під час пакування	Відповідність стандартам упаковки серії

3.6 Екологічні аспекти виробництва

Виробництво стоматологічного гелю розроблено з урахуванням принципів сталого розвитку та мінімізації екологічного впливу. Екологічні аспекти охоплюють раціональне використання ресурсів, зменшення відходів, енергоефективність та безпечне поводження з відходами на всіх стадіях процесу.

Раціональне використання сировини та ресурсів

Використання відновлюваних матеріалів: Екстракт ромашки отримують із сертифікованих органічних джерел, що сприяє підтримці сталого землеробства та зменшує вплив на екосистеми.

Оптимізація об'ємів води: Очищена вода підлягає повторному використанню після очищення системами зворотного осмосу, зменшуючи споживання свіжої води на 30–40%.

Зменшення енергоспоживання

Енергоефективне обладнання: Реактори (Р-4, Р-5, Р-6, Р-7) від "Промвіт" оснащені системами рекуперації тепла, що зменшує енергоспоживання під час нагрівання води ($40\pm 5^{\circ}\text{C}$ на стадії 2, $60\text{--}70^{\circ}\text{C}$ на стадії 4) на 15–20%.

Вакуумна технологія: Використання вакууму ($-0,05\text{--}0,08$ МПа) у реакторах дозволяє знизити температуру процесів (наприклад, гомогенізація на стадії 4), зменшуючи енерговитрати на 10% порівняно з традиційними методами.

Оптимізація циклів: Тривалість перемішування (3–25 хвилин) і набухання карбомеру (1 година) регулюється для уникнення перевитрат енергії.

Управління відходами

Переробка упаковки: Туби (15 г) виготовляються з біорозкладних матеріалів або переробленого пластику, а картон для пачок і групової тари сертифікований як екологічно чистий.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						50
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Контроль стічних вод: Вода, використана в процесі, очищається від органічних залишків і гліцерину на установках зворотного осмосу перед зливом, забезпечуючи відповідність нормам скидання.

Зменшення викидів та шумового забруднення

Низьковуглецевий підхід: Використання електроенергії від відновлюваних джерел (сонячні панелі на виробництві) знижує викиди CO₂ на 25% порівняно з традиційними джерелами.

Зниження шуму: Обладнання (наприклад, реактори Р-4–Р-7) оснащено шумоізоляцією, що відповідає нормам 60 дБ, захищаючи працівників і довкілля.

Моніторинг та сертифікація

Екологічний аудит: Щоквартальний моніторинг споживання води, енергії та об'єму відходів дозволяє оптимізувати процес і зменшувати екологічний слід.

Сертифікація: підприємство ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП» орієнтоване на отримання сертифікату ISO 14001, що підтверджує відповідність екологічним стандартам.

Таким чином, екологічні аспекти виробництва стоматологічного гелю включають раціональне використання ресурсів, енергоефективність, утилізацію відходів і зменшення викидів. Застосування сучасного обладнання та технологій дозволяє знизити екологічний вплив на 30–40% порівняно з традиційними методами, сприяючи сталому розвитку..

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		51

ВИСНОВКИ

1. Узагальнено дані наукової літератури щодо характеристик гелів як лікарської форми, наведена їх класифікація.
2. Проаналізовано та обґрунтовано вибір пробіотичного комплексу для введення у склад стоматологічного гелю.
3. Запропоновано технологічне обладнання та проведені технологічні розрахунки з метою організації виробництва стоматологічного гелю з екстратом ромашки та пробіотичним компонентом.
4. Обґрунтовано вибір основного обладнання для виробництва гелю.
5. Розроблено технологічну та апаратурну схеми виробництва.
6. Встановлено критичні параметри виробництва.
7. Проаналізовано екологічні аспекти промислового виробництва стоматологічного гелю з екстратом ромашки та пробіотичним компонентом

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						52
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Годованець О. І., Мороз А. В., Попеску Д. Г. Застосування пробіотиків у стоматології. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016. Т. 15, № 2(1). С. 206–209.
2. Давтян Л. Л., Малецька З. В, Рева Д. В. Технологія виготовлення стоматологічного гелю на основі декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду в умовах аптек : інформ. лист № 219/2-2015. Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2015. 3 с.
3. Двуліт П. Актуальність застосування фітопрепаратів як лікувально-профілактичних засобів у пародонтологічних хворих. *Клінічна стоматологія*. 2016. № 2. С. 8–13.
4. Державна Фармакопея України : в 3-х 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.
5. Державна Фармакопея України : в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
6. Державна Фармакопея України : в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
7. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://drlz.kiev.ua> (дата звернення: 15.04.2025).
8. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищих фармацевт. навч. закл. / за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 598 с.
9. Капрельянц Л. В. Теоретичні основи біотехнології : навч. посіб. Харків :

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						53
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Факт, 2020. 296 с.

10. Кузнєцова Є. Д. Застосування сучасних адгезивних систем в клінічній стоматології. *Молодий вчений*. 2019. № 44. С. 143–147.
11. Лукашів О. І. Дослідження асортименту лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 146–151.
12. 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.
13. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Київ : МОЗ України, 2020. 336 с.
14. Фітотерапія в стоматології: минуле, теперішнє і майбутнє / Г. Островська та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2024. № 24(3). С. 173–178. DOI: 10.31718/2077-1096.24.3.173.
15. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів : Наказ МОЗ України від 15.01.2003 р. № 8. URL : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03> (дата звернення: 15.04.2025).
16. Al-Malah K. Rheological Properties of Carbomer Dispersions. Kamal Al-Malah. *Annual transactions of the nordic rheology society*. 2018. Vol. 14. P. 321–330.
17. Bhattacharjee S. K. Handbook of Medicinal Plants. India : Pointer Publishers, 2015. 540 p.
18. Analysis of the range of plant-based medicines for local application in dentistry / L. Budniak et al. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 1. С. 109–115. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-1-109.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						54
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

19. Effect of herbs on Periodontitis A serious gum infection / N. Shama et al. *International journal of pharmacologi research*. 2014. Vol. 21(1). P. 17–22.
20. Eid Abdelmagyd H. A., Ram Shetty D. S., Musa Musleh Al-Ahmari D. M. Herbal medicine as adjunct in periodontal therapies- A review of clinical trials in past decade. *J. Oral. Biol. Craniofac. Res.* 2019. Vol. 9(3). P. 212–217. DOI: 10.1016/j.jobcr.2019.05.001.
21. Kim W. J., Soh Y., Heo S. M. Recent Advances of Therapeutic Targets for the Treatment of Periodontal Disease. *Biomol Ther (Seoul)*. 2021. Vol. 29(3). P. 263–267. DOI: 10.4062/biomolther.2021.001.
22. Kwon T., Lamster I., Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*. 2021. Vol. 71(6). P. 462–476. DOI: 10.1111/idj.12630.
23. The Impact of Lactobacillus reuteri on Oral and Systemic Health: A Comprehensive Review of Recent Research / Z. Liu et al. *Microorganisms*. 2024. Vol. 13(1). P. 45. DOI: [10.3390/microorganisms13010045](https://doi.org/10.3390/microorganisms13010045).
24. Home Efficacy of a Postbiotic-Based Gel Compared with a Gel Without Active Ingredients for the Treatment of Gingival Inflammation in Patients with Down Syndrome: A Randomized Controlled Study / A. Scribante et al. *Dentistry Journal*. 2025. Vol. 13(2). DOI: [10.3390/dj13020062](https://doi.org/10.3390/dj13020062).
25. Phytotherapy: knowledge, experience and prescription in oral healthcare. A cross-sectional survey of dental practitioners / R. S. A. Shinkai et al. *Acta Odontol. Latinoam*. 2023. Vol. 36(3). P. 140–149. DOI: 10.54589/aol.36/3/140.
26. Song D., Liu X. R. Role of probiotics containing Lactobacillus reuteri in adjunct to scaling and root planing for management of patients with chronic periodontitis: A meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020. Vol. 24. P. 4495–4505.
27. Clinical and microbiological effects of Lactobacillus reuteri probiotics in the treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled study / W. Teughels et al. *J. Clin. Periodontol.* 2013. Vol. 40. P. 1025–1035.

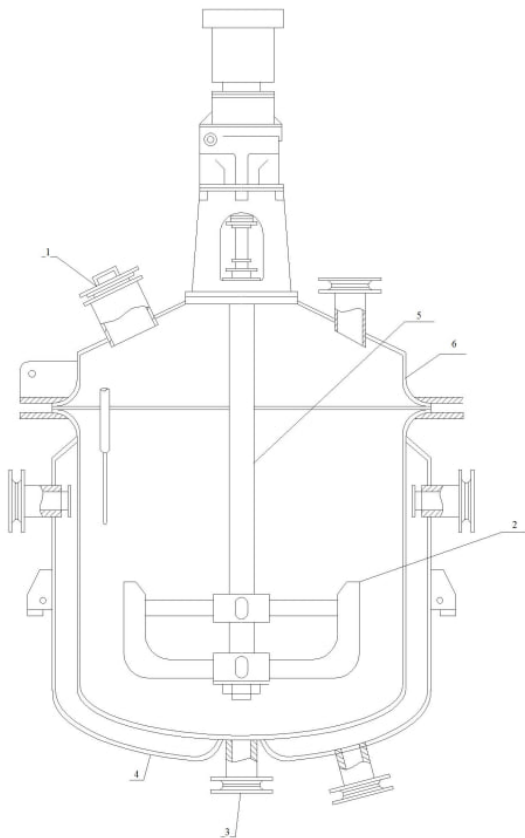
28. Treatment of Periodontal Disease A Herbal Approach / B. S. Kala et al. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2018. Vol. 33(2). P. 126–136.
29. Trade-offs between morphology and thermal niches mediate adaptation in response to competing selective pressures / S. F. Uiterwaal et al. *Ecology and evolution.* 2020. Vol. 10(3). P. 1368–1377.
30. Human oral microbiota and its modulation for oral health / Y. Zhang et al. *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 99. P. 883–893.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		56

ДОДАТКИ

6 292000 00 00 10 000260 9

Лист № 1 из 1
Имя файла: 6 292000 00 00 10 000260 9
Имя папки: 6 292000 00 00 10 000260 9



№	наименование
1	люк
2	мешалка
3	люк
4	корпус сорочка
5	вал
6	корпус реактора

Исполнитель	Проверен	Согласован	Дата
Рис.	Провер.	Согласов.	Дата
Итого	Итого	Итого	Итого
Итого	Итого	Итого	Итого

