

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ЗУБНОЇ ПАСТИ З
ПРОБІОТИЧНИМ КОМПОНЕНТОМ»

Виконав : здобувач вищої освіти групи БТ621(3,10д)-01
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія
Богдан СИМОНЕНКО

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

Рецензент: Доцент закладу вищої освіти кафедри промислової
технології ліків та косметичних засобів, д.фарм.н, доц.
Людмила ПЕТРОВСЬКА

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці технологічного процесу виробництва зубної пасти з пробіотиком *Lactobacillus paracasei* із отриманням ліофілізованої біомаси пробіотичної культури. У роботі охарактеризовано сировину, метаболіти пробіотика, які сприяють здоров'ю ротової порожнини, та описано біотехнологічні й косметичні стадії виробництва. Розраховано компоненти для виробництва 1 серії пасти. Визначено параметри ферментера та інокулятора, розроблено контроль критичних точок та оцінено екологічні аспекти. Робота пропонує стале рішення для виробництва пробіотичної зубної пасти з мінімальним впливом на довкілля.

Ключові слова: зубна паста, пробіотики, ферментація, ліофілізація, екологічне виробництво.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the development of a technological process for the production of toothpaste with the probiotic *Lactobacillus paracasei* with the production of lyophilized biomass of the probiotic culture. The work characterizes the raw materials, metabolites of the probiotic that contribute to oral health, and describes the biotechnological and cosmetic stages of production. The components for the production of 1 batch of paste are calculated. The parameters of the fermenter and inoculator are determined, critical point control is developed, and environmental aspects are assessed. The work offers a sustainable solution for the production of probiotic toothpaste with minimal environmental impact.

Keywords: toothpaste, probiotics, fermentation, lyophilization, ecological production.

ЗМІСТ

Вступ.....	3
1 Аналітичний огляд.....	6
1.1 Оральна мікрофлора: значення, розвиток і вплив на здоров'я	6
1.2 Механізм дії пробіотиків у зубній пасті	9
1.3 Характеристика складу зубних паст з пробіотиком	11
1.4 Перспективність виробництва зубної пасти з пробіотиком вітчизняним підприємством	14
1.5 Обґрунтування складу зубної пасти з пробіотиком	16
2 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	22
2.1 Характеристика готового продукту.....	21
2.2 Характеристика сировини.....	26
2.3 Характеристика біологічного об'єкту.....	31
2.4 Біосинтез цільового продукту.....	35
3 Технологічна частина.....	38
3.1 Розрахунок витрат компонентів.....	38
3.2 Обґрунтування та вибір обладнання	42
3.3 Опис технологічного процесу.....	44
3.4 Схеми виробництва.....	50
3.5 Контроль виробництва.....	53
3.6 Екологічні аспекти виробництва.....	56
Висновок.....	60
Список використаної літератури.....	62
Додатки.....	66

					162.01.20.00 000 ПЗ			
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Симоненко				Організація виробництва зубної пасти з пробіотичним компонентом Пояснювальна записка	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевірив	Калюжная						2	61
.						НФаУ Кафедра біотехнології		
Н. контр.								
Затвердив	Хохленкова							

ВСТУП

Актуальність теми. Зростаючий попит на засоби гігієни ротової порожнини, що поєднують ефективність, безпеку та екологічність, обумовлений сучасними тенденціями до здорового способу життя та підвищенням обізнаності населення про важливість профілактики стоматологічних захворювань. Традиційні зубні пасти часто містять агресивні хімічні компоненти, які можуть викликати подразнення або дисбаланс мікрофлори ротової порожнини. У цьому контексті пробіотичні зубні пасти, що включають живі мікроорганізми, такі як *Lactobacillus paracasei*, є перспективною альтернативою завдяки їх здатності підтримувати мікробіологічний баланс, зменшувати ризик карієсу, гінгівіту та інших патологій.

Використання пробіотиків у зубних пастах сприяє конкурентному витісненню патогенних бактерій, таких як *Streptococcus mutans*, та модуляції імунної відповіді ясен, що забезпечує комплексний захист ротової порожнини. Додавання гідроксиапатиту кальцію та токоферолу посилює ремінералізуючу та антиоксидантну дію, а використання стабілізаторів, таких як полісорбат-80 і молочна кислота, гарантує життєздатність пробіотиків протягом терміну придатності. Актуальність теми посилюється необхідністю розробки інноваційних біотехнологічних процесів для вітчизняних фармацевтичних підприємств, таких як ФК «Здоров'я», що сприятиме підвищенню конкурентоспроможності української продукції на внутрішньому та міжнародному ринках.

Мета роботи. Розробити та обґрунтувати біотехнологічний процес виробництва зубної пасти з пробіотичним компонентом на основі *Lactobacillus paracasei*, адаптований до умов функціонування вітчизняного підприємства ФК «Здоров'я».

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		3

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні **завдання**:

1. Проаналізувати сучасні наукові джерела щодо фізіолого-біохімічних властивостей *Lactobacillus paracasei*, його потенціалу для використання в зубних пастах та умов культивування.
2. Описати біооб'єкт дослідження з акцентом на особливості біосинтезу пробіотичних культур і їх стабілізації в складі зубної пасти.
3. Обґрунтувати вибір технологічного підходу до виробництва зубної пасти, включаючи етапи культивування пробіотиків, змішування компонентів, гомогенізації, фасування та стабілізації.
4. Підібрати та розрахувати необхідне технологічне обладнання на ділянці ферментації відповідно до умов виробництва, особливостей сировини та технологічного процесу.
5. Скласти технологічну та апаратурну схеми виробництва, що відображають послідовність і умови реалізації біотехнологічного процесу.
6. Визначити точки контролю якості на кожному етапі технологічного процесу, розробити заходи моніторингу та регулювання параметрів.
7. Проаналізувати екологічні аспекти виробництва та запропонувати рішення щодо зменшення впливу на довкілля.

Об'єкт роботи. Пробіотична культура *Lactobacillus paracasei* як біооб'єкт для виробництва зубної пасти з комплексною дією.

Предмет роботи. Біотехнологічний процес культивування *Lactobacillus paracasei*, стабілізації пробіотиків у складі зубної пасти, технологічні схеми та обладнання, що використовуються на підприємстві.

Методи. У процесі дослідження застосовувалися аналітичні методи (аналіз літературних джерел, сайти виробників аналогічної продукції та обладнання, нормативної документації), розрахункові методи для підбору обладнання та сировини.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонована

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		4

технологія виробництва зубної пасти з пробіотиком може бути впроваджена на виробничих потужностях ФК «Здоров'я», що забезпечить випуск інноваційного біотехнологічного продукту з високою біологічною цінністю. Розроблені технологічні та апаратурні схеми, розрахунки сировини й обладнання, а також контрольні точки якості є цінним матеріалом для практичної реалізації проєкту на українських підприємствах, сприяючи підвищенню їхньої конкурентоспроможності та відповідності сучасним стандартам екологічності й безпеки.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		5

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Оральна мікрофлора: значення, розвиток і вплив на здоров'я

Мікрофлора ротової порожнини є складною, динамічною системою, що включає численні види мікроорганізмів, склад якої змінюється протягом життя людини. У перші місяці після народження доступними для мікробної колонізації є лише слизові оболонки, але з появою зубів у ротовій порожнині з'являються тверді поверхні, які не оновлюються, створюючи умови для накопичення великої кількості мікроорганізмів [5, 13, 15].

Оскільки мікробіота ротової порожнини бере участь як у місцевих, так і в системних патологіях, знання про її склад мають важливе клінічне значення. У ротовій порожнині людини виявлено приблизно 700 видів бактерій [15]. Стан орального здоров'я безпосередньо впливає на загальну якість життя, виходячи за межі лише збереження зубів та тканин, що їх оточують [18].

Мікробна екосистема формується за рахунок взаємодії між мікрофлорою та середовищем, і будь-які зміни, зумовлені метаболічною активністю, можуть призвести до дисбалансу та розвитку захворювань.

Класифікація оральної мікрофлори

Резидентна мікрофлора – постійно присутні в значній кількості (понад 1%) мікроорганізми, що домінують на певних ділянках, таких як язик або над'ясенний наліт. Вони формують стабільні відносини з організмом і не загрожують йому. Прикладами є *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Neisseria* [13].

Додаткова мікрофлора – мікроорганізми, що виявляються в меншій кількості (менше 1%) у деяких людей. Вони можуть стати постійними при зміні умов. Найтипівішим представником є *Lactobacillus spp.* [18].

Транзиторна мікрофлора – мікроорганізми, які з'являються в ротовій порожнині лише на короткий час (години або дні), але можуть спричинити

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
						6
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

інфекції при ослабленні імунітету [13, 15].

Становлення резидентної мікрофлори

Плід у матці матері перебуває в стерильному середовищі. Під час народження мікроорганізми передаються дитині від матері. У перші дні життя ротова порожнина вибірково дозволяє колонізацію лише певних мікроорганізмів. Спосіб вигодовування також впливає на склад мікрофлори. У дітей до трьох років формується складне мікробне середовище, переважно за рахунок контакту зі слиною, молоком і водою [15]. Поява зубів забезпечує нові ділянки для прикріплення мікроорганізмів. Першими колонізаторами, або піонерною мікрофлорою, найчастіше є стрептококи: *Streptococcus mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* [13, 15].

Мікрофлора і захворювання ротової порожнини

Біоплівки зубного нальоту – організовані мікробні спільноти, які формуються після народження в певних ділянках ротової порожнини. Вони захищають бактерії від зовнішнього впливу та взаємодіють з імунною системою [21]. У нормі біоплівки підтримують баланс між мікроорганізмами та імунною відповіддю, але порушення цього балансу може призвести до хвороб.

Зубний карієс – поліетіологічне захворювання, пов'язане з надмірною присутністю кислотопродукуючих мікроорганізмів, які демінералізують емаль. Основні збудники: *Lactobacilli*, *S. mutans*, *S. sanguis*, *Actinomyces*. Також ураження можуть спричиняти *Selenomonas*, *Neisseria*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* [5].

Ендодонтичні інфекції – зазвичай стерильна пульпа та канали можуть бути колонізовані бактеріями при пошкодженнях. Найчастіше виявляються *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Parvimonas micra*, *Candida*, *Prevotella*, *Veillonella* [5, 18].

Пародонтальні захворювання:

Гінгівіт - починається з колонізації грампозитивними факультативними

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
						7
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

бактеріями (*S. mitis*, *S. oralis*), які потім змінюються на грамнегативні (*F. nucleatum*, *Prevotella intermedia*) [5, 18, 23].

Хронічний пародонтит - асоційований із *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema*. Дослідження також вказують на роль вірусів – вірусу Епштейна-Барр, цитомегаловірусу [5, 23, 26].

Локалізований агресивний пародонтит - домінує *A. actinomycetemcomitans* (до 90% випадків), а також *P. gingivalis*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, спірохети [26].

Мікрофлора рота та системні хвороби

Ротова порожнина є потенційним джерелом мікроорганізмів для інших частин тіла. При проникненні мікробів у кров або тканини можуть розвиватися серйозні хвороби.

Інфекційний ендокардит - близько 50% випадків спричиняються стрептококами, переважно *S. sanguinis*, ще 30% - *S. aureus*.

Респіраторні інфекції - через анатомічний зв'язок рота з дихальними шляхами можливе інфікування нижніх дихальних шляхів (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*) [23, 26].

Остеомієліт - часто виявляють *A. actinomycetemcomitans*, *P. micros*, *E. corrodens*, а також *Candida* та *Fusobacteria*. Найчастіший збудник – *Actinomyces israelii* [26, 30].

Діабет - пародонтальні захворювання у діабетиків корелюють із підвищеною кількістю *Neisseria*, *Gemella*, *Selenomonas*, *Actinomyces* та інших родів [23, 26].

Мікрофлора ротової порожнини є важливою частиною здоров'я людини, сприяє нормальному функціонуванню організму та імунного захисту. Порушення її балансу може призводити до місцевих і системних захворювань. З огляду на це, стоматологи та лікарі мають прагнути не до повного знищення мікрофлори, а до збереження її рівноваги. Дотримання гігієни порожнини рота

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		8

є ключовим чинником у профілактиці інфекцій та підтриманні загального здоров'я. У цьому аспекті важливим є застосування гігієнічних засобів із пробіотиками.

1.2 Механізм дії пробіотиків у зубній пасті

Пробіотики у зубних пастах допомагають підтримувати здоров'я ротової порожнини, зменшуючи запалення ясен і борючись із шкідливими бактеріями. Вони діють, пригнічуючи патогенні бактерії, знижуючи запальні реакції та сприяючи балансу мікрофлори рота. Дослідження показують, що пробіотики ефективні як у живій, так і в інактивованій формі, що робить їх універсальними для використання в зубних пастах [30]. Ефекти залежать від конкретного штаму бактерій, концентрації та складу пасти, що потребує подальших клінічних досліджень для підтвердження ефективності.

Пробіотики в зубних пастах, наприклад такі як *Lactobacillus paracasei* або *Lactobacillus plantarum*, є корисними бактеріями, які допомагають підтримувати здоров'я зубів і ясен. Вони борються зі шкідливими бактеріями, такими як *Streptococcus mutans*, які викликають карієс, і зменшують запалення, що може призводити до гінгівіту. Пробіотики діють, створюючи захисне середовище в роті, яке перешкоджає росту патогенів і підтримує природний баланс мікрофлори [25].

Запалення ясен і карієс є поширеними проблемами, які можуть погіршувати якість життя. Пробіотики пропонують природний спосіб профілактики цих станів без використання агресивних хімічних засобів, які можуть порушити мікрофлору рота. Дослідження показують, що пробіотики зменшують запальні маркери, що робить їх перспективними для щоденного догляду за ротовою порожниною [22].

Конкурентне витіснення патогенних бактерій. Пробіотики конкурують

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
						9
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

із патогенними бактеріями, такими як *Streptococcus mutans* (основна причина карієсу) і *Porphyromonas gingivalis* (пов'язана з пародонтальними захворюваннями), за поживні речовини та місця адгезії на поверхні зубів і ясен [19]. Цей механізм включає:

- адгезія до поверхонь. Пробіотичні штами продукують адгезини, які дозволяють їм прикріплюватися до зубної емалі та слизової оболонки, перешкоджаючи колонізації патогенів.

- коагрегація. Пробіотичні штами можуть фізично зв'язуватися з патогенними бактеріями, утворюючи агрегати, які легше вимиваються слиною, зменшуючи кількість шкідливих мікроорганізмів у біоплівці.

- зменшення зубного нальоту, що є основною причиною карієсу та гінгівіту [21-24].

Вироблення антимікробних речовин. Пробіотики синтезують речовини, які пригнічують ріст патогенів:

- молочна кислота. Знижує рН у ротовій порожнині до 5,5–6,0, створюючи несприятливе середовище для карієсогенних бактерій, таких як *S. mutans*.

- бактеріюцини. Антимікробні пептиди, такі як лактоцини, вибірково знищують патогенні бактерії, не впливаючи на корисну мікрофлору.

- перекис водню. Має антисептичну дію, пригнічуючи ріст анаеробних патогенів, таких як *P. gingivalis* [24, 29, 30].

Це призводить до зменшення кількості патогенних бактерій у біоплівці, що сприяє профілактиці карієсу та пародонтальних захворювань.

Протизапальна дія. Пробіотики зменшують запальні процеси в ротовій порожнині, що є ключовим для профілактики гінгівіту та пародонтиту:

- зниження прозапальних медіаторів. *Lactobacillus paracasei* LPc-G110 і *Lactobacillus plantarum* GOS42 знижують вивільнення інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6, IL-8), фактора некрозу пухлин (TNF- α), простагландину E₂ (PGE₂) та 8-ізопростану в моноцитах і гінгівальних фібробластах, стимульованих

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		10

ліпополісахаридом (LPS). Наприклад, *L. paracasei* LPc-G110 при 5% концентрації знижував усі шість медіаторів, а при 0,5% — IL-6, IL-8, PGE₂ і 8-ізопростан.

- модуляція імунної відповіді. Пробіотики взаємодіють із толл-подібними рецепторами (TLRs) на імунних клітинах, пригнічуючи сигнальний шлях ядерного фактора каппа-В (NF-κB). Це зменшує експресію генів, відповідальних за запальні цитокіни, і стимулює вироблення протизапальних цитокінів, таких як IL-10 [15, 16, 22].

Формування здорових біоплівки. Пробіотики сприяють формуванню біоплівки, які конкурують із патогенними:

- колонізація поверхонь. Пробіотики утворюють захисні біоплівки на зубах і яснах, які перешкоджають адгезії патогенів, таких як *S. mutans* і *P. gingivalis*.

- екологічна рівновага. Підтримують баланс між резидентною мікрофлорою (*Streptococcus salivarius*, *S. mitis*) і патогенами, запобігаючи дисбіозу [23, 30].

1.3 Характеристика складу зубних паст з пробіотиком

Зубні пасти з пробіотиками є інноваційним сегментом засобів для догляду за ротовою порожниною, який набирає популярності завдяки зростанню інтересу до орального мікробіому та його ролі у здоров'ї зубів і ясен. Пробіотики, такі як *Lactobacillus paracasei* або *Bifidobacterium spp.*, допомагають зменшувати патогенні бактерії, запальні процеси та підтримувати баланс мікрофлори рота. Розглянемо приклади зубних паст із пробіотиками на глобальному ринку та проаналізуємо їхню наявність серед українських виробників.

На міжнародному ринку зубні пасти з пробіотиками представлені

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		11

переважно брендами, які фокусуються на натуральних або інноваційних продуктах. У табл. 1.1 наведено приклади таких продуктів та їх характеристика згідно із сайтом виробників компанії [3, 4, 14, 16, 17, 19].

Таблиця 1.1

Характеристика зубних паст з пробіотиками

Назва зубної пасти	Склад	Механізм дії	Особливості	Доступність
Luvbiotics Original Toothpaste (Велика Британія)	Містить пробіотик Lactobacillus, ксилітол (природний підсолоджувач, що запобігає карієсу), екстракт алое вера, олію дикої м'яти. Без сульфатів (SLS), парабенів, штучних барвників і підсолоджувачів.	Балансує оральну мікрофлору, зменшує патогенні бактерії (Streptococcus mutans), забезпечує свіжий подих. Ксилітол сприяє ремінералізації емалі.	Позиціонується як перший пробіотичний продукт для догляду за ротовою порожниною у Великій Британії, натуральний і безпечний для щоденного використання.	Продається через онлайн- платформи (наприклад, Superdrug) та офіційний сайт бренду
Hyperbiotics Activated Charcoal Probiotic Toothpaste (США)	Інактивований Lactobacillus paracasei, активоване кокосове вугілля, ксилітол, кокосова олія, бікарбонат натрію, олії м'яти й чайного дерева	Вугілля відбілює зуби, видаляючи плями, а L. paracasei зменшує Porphyromonas gingivalis (збудник пародонтиту) і підтримує мікробіом. Ксилітол знижує ризик карієсу	Без фториду, триклозану, SLS, штучних барвників і консервантів. Підходить для всієї родини.	Доступна через Amazon, iHerb та офіційний сайт Hyperbiotics
PerioBiotic Toothpaste (США)	Lactobacillus paracasei як основний пробіотик, фторид натрію (у деяких	Зменшує S. mutans у слині, що сприяє профілактиці карієсу. Клінічні дані	Позиціонується як терапевтичний засіб для профілактики карієсу та	Продається в аптеках США та через спеціалізованих стоматологічних дистриб'юторів

	варіантах), натуральні компоненти	підтверджують зниження бактеріального навантаження після 60 днів використання	пародонтальних проблем	
Gallinée Prebiotic Toothpaste (Франція, Велика Британія, США)	Пребіотики для стимуляції корисних бактерій, без живих пробіотиків. Містить натуральні інгредієнти, зокрема м'яту	Сприяє росту корисної мікрофлори, зменшує запалення ясен і неприємний запах.	Пребіотична формула, запущена в травні 2021 року, підходить для тих, хто уникає фториду.	Доступна через офіційний сайт Gallinée та роздрібні мережі в Європі й США
Cinoll Probiotic Toothpaste (Китай)	Lactobacillus paracasei, натуральні компоненти для підтримки ясен	Пробіотики витісняють S. mutans, знижуючи ризик карієсу, гінгівіту та галітозу.	Виробник пропонує приватне маркування (private label) із сертифікацією ISO, GMP, KOSHER, HACCP. Експортується до 120 країн	Доступна через B2B-платформи для дистриб'юторів
АНPL Labs Probiotic Toothpaste (Індія)	Пробіотичні штами для орального здоров'я, натуральні інгредієнти	Зменшує зубний наліт, галітоз і ризик захворювань ясен, балансуючи мікробіом	Виробник експортує 500 млн одиниць до 26 країн, пропонує приватне маркування	Доступна для B2B-клієнтів через глобальні дистриб'юторські мережі.

Український ринок зубних паст зростає з прогнозованим CAGR 8,8% у 2024–2029 роках, що пов'язано зі зростанням обізнаності про оральне здоров'я, попитом на натуральні та преміум-продукти. Однак зубні пасти з пробіотиками залишаються нішевим сегментом, і серед українських виробників такі продукти відсутні.

Основними локальними гравцями на ринку є: ТОВ «Ельфа» (Elfa) з продуктами - зубні пасти під брендами «Лісовий бальзам» і «Ельфа» з натуральними інгредієнтами, такими як трав'яні екстракти, гідроксиапатит,

ферменти, але пробіотики відсутні в асортименті, продукти зосереджені на профілактиці карієсу, зміцненні ясен і відбілюванні; ТОВ «Альянс Краси» (Alians Krasu PP) з продуктами - зубні пасти та інші засоби гігієни, часто під приватними марками для супермаркетів, але пробіотики також не використовуються, формули включають стандартні компоненти, такі як фторид, кальцій, рослинні екстракти.

Хоча локальних продуктів із пробіотиками немає, імпортовані зубні пасти доступні через онлайн-платформи та спеціалізовані магазини: Luvbiotics і Hyperbiotics - можуть бути замовлені через міжнародні платформи, такі як Amazon, iHerb або Rozetka (за наявності імпорту), популярність обмежена через високу ціну (приблизно 300–500 грн за тюбик); Gallinée Prebiotic Toothpaste - доступна через європейські онлайн-магазини, але в Україні рідко зустрічається через логістичні витрати; PerioBiotic Toothpaste - може постачатися через стоматологічні клініки або дистриб'юторів, але не є масовим продуктом.

Таким чином, на глобальному ринку зубні пасти з пробіотиками, такі як Luvbiotics, Hyperbiotics, PerioBiotic, Gallinée, Cinoll і AHPL Labs, пропонують інноваційні рішення для профілактики карієсу, гінгівіту та підтримки орального мікробіому. В Україні цей сегмент є нерозвиненим, і жоден із локальних виробників не виготовляє зубних паст із пробіотиками. Імпортовані продукти доступні обмежено через онлайн-платформи, але їхнє поширення стримується високою вартістю та низькою обізнаністю споживачів.

1.4 Перспективність виробництва зубної пасти з пробіотиком вітчизняним підприємством

Зростання попиту на натуральні та інноваційні засоби догляду за ротовою порожниною, зокрема зубні пасти з пробіотиками, відкриває нові

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

можливості для українських компаній із розвиненою виробничою базою, серед яких для організації виробництва лікувально-профілактичних засобів по догляду за ротовою порожниною, зокрема із пробіотиками, перспективними є виробничі потужності Фармацевтичної компанії «Здоров'я» (Харків, Україна). Підприємство є одним із провідних виробників лікарських засобів в Україні, що має значний досвід у фармацевтичній промисловості. Сертифікація GMP забезпечує відповідність стандартам для виробництва косметичних засобів, включаючи зубні пасти. Виробничі лінії для рідких і м'яких лікарських форм можуть бути адаптовані для виготовлення паст - адаптація існуючих ліній для м'яких лікарських форм потребує мінімальних капіталовкладень порівняно з будівництвом нових потужностей. Наявність лабораторій для розробки формул і контролю якості дозволяє створювати пробіотичні продукти з високою стабільністю. Досвід у розробці складних фармацевтичних продуктів (наприклад, антибіотиків) може бути застосований до створення стабільних пробіотичних формул. Відсутність пробіотичних зубних паст серед українських виробників створює можливість для ФК «Здоров'я» зайняти цю нішу. Імпортовані продукти (Luvbiotics, Hyperbiotics) мають високу ціну (300–500 грн за тюбик), що робить локальний продукт конкурентоспроможним. Споживачі в Україні дедалі частіше обирають натуральні продукти, що підтверджується зростанням ринку органічної косметики. Пробіотичні зубні пасти можуть бути позиціоновані як профілактичні засоби, що відповідає місії компанії щодо покращення здоров'я. Продукт може продаватися через аптечні мережі, де ФК «Здоров'я» має розвинену дистрибуцію. Можливість створення лінійки продуктів (пасти, ополіскувачі, жувальні таблетки з пробіотиками) посилить бренд у сегменті орального здоров'я.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		15

1.5 Обґрунтування складу зубної пасти з пробіотиком

Використання живих пробіотиків, таких як *Lactobacillus paracasei*, у зубних пастах є інноваційним підходом до догляду за ротовою порожниною, що забезпечує протизапальну, антимікробну дію та підтримку орального мікробіому. Однак збереження життєздатності пробіотичних культур у складі зубної пасти є технологічно складним завданням через вологе середовище, наявність інших хімічних компонентів і вимоги до тривалого терміну придатності.

Життєздатність пробіотиків у зубній пасті залежить від їхньої здатності протистояти стресовим факторам, таким як вологість, зміни рН, взаємодія з іншими компонентами, механічні навантаження під час виробництва та температурні коливання під час зберігання.

Для збереження життєздатності пробіотиків у зубній пасті застосовуються спеціальні технологічні прийоми, які охоплюють етапи відбору штамів, підбору діючих та допоміжних компонентів, виробництва, упаковки та умов зберігання.

Технологічні прийоми для забезпечення виживання пробіотиків

1. Відбір стійких пробіотичних штамів. Вибираються штами з високою толерантністю до вологи, низького рН (5.5–6.0), температурних коливань і хімічних компонентів пасти (наприклад, ксилітолу, сорбітолу). Наприклад, велика кількість *L. paracasei*, виділений із ферментованих продуктів, демонструє такі властивості [22]. Штами проходять лабораторні випробування на виживання у модельних умовах (вологість 70–80%, рН 5.5, температура 2–25 °С) для підтвердження їхньої придатності.

2. Ліофілізація пробіотиків. Пробіотики піддаються сублімаційному сушінню (ліофілізації) для видалення вологи та переведення бактерій у стан анабіозу. Це знижує метаболічну активність і захищає від деградації [6, 8].

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		16

Перед ліофілізацією додаються кріопротектори, такі як лактоза, трегалоза або мальтодекстрин (0,5–2% маси), які стабілізують клітинні мембрани та запобігають пошкодженню під час заморожування [13]. Ліофілізовані пробіотики мають вологість <5%, що забезпечує їхню стабільність до введення в пасту.

3. Мікроінкапсуляція. Пробіотики інкапсулюються в захисні оболонки з біополімерів, таких як альгінат натрію, хітозан або крохмаль. Мікрокапсули діаметром 10–100 мкм створюють бар'єр проти вологи, кисню та хімічних компонентів пасти. Використовуються методи коацервації, емульсифікації або спреї-сушіння. Наприклад, альгінатні капсули формуються шляхом екструзії пробіотичної суспензії в розчин хлориду кальцію. Мікрокапсули вивільняють пробіотики в ротовій порожнині під дією слини, забезпечуючи їхню активацію в цільовому середовищі [16, 17, 27].

4. Оптимізація складу зубної пасти. Основними компонентами зубних паст є діючі речовини та допоміжні речовини: абразивні речовини, гелеутворювачі, розчинники та співрозчинники, поверхнево-активні речовини (ПАР), консерванти, коригенти смаку, ароматизатори (табл. 1.2 [1]). Як діючі речовини зупинились на:

- пробіотичному штамі *L. paracasei*, обґрунтування якого наведено вище,
- стандартним для ефективної дії є кількість клітин 10^9 КУО/г, за аналізом складів аналогів до зубної пасти додають 1-2 % ліофілізованої біомаси, як у аналоговій пасті Nordics Kids Strawberry Splash [4];

- гідроксиапатит кальцію, який є природним компонентом зубної емалі, що забезпечує біосумісність із тканинами ротової порожнини, ремінералізуючим агентом та речовиною, що усуває явище гіперестезії (чутливості зубів), ефективною концентрацією вважається 5-10 %, як у аналоговій пасті BioRepair Peribioma [14];

- також обґрунтованим є додавання токоферолу – вітаміну Е, який має сприятливу дію, а в цьому складі забезпечує ще і антиоксидантну дію, захищає

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		17

компоненти від окислення, підтримує здоров'я ясен, у концентрації 1 % [10].

Таблиця 1.2

Допоміжні компоненти зубних паст

Компонент (типові речовини)	Рекомендовані %, мас.
Абразивні речовини	20-50
Кальцію карбонат	35,5-50
Кальцію карбонат+ Магнію карбонат	25-43
Кальцію фосфат двозаміщений	26-42,5
Кремнію диоксид гідратований (Hydrated Silica)	7,5-25
Гелеутворювачі	0,1-2
Камеді (ксантанова, гуарова, трагантова)	0,4-1,4
Натрію карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ)	0,5-2
Гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ)	0,1-1
Карбополи	0,1-2
Базовий розчинник	3-50
Вода очищена	15-30
Співрозчинники, вологоутримувачі	6-68
Гліцерин	6-33
Ксиліт	12,5-36
Сорбітол	20-68
Поліетиленгліколь	0,5-5
ПАР	0,5-2
Натрію лаурилсульфат	0,5-2
Кокамідопропілпарабен	0,5-2
Алізарина олія	0,5-2
Консерванти	0,1-2,5
Натрію бензоат	0,1-2,2
Метилпарабен	0,1-2,2
Коригенти смаку	0,1-2
Ефірні (олії м'ята, цитрусові (лимон, апельсин), евкаліпт, ялиця, гвоздика)	0,1-2
Підсолоджувачі (сорбітол, сахарин, гліцин, дульцин)	залежно від інших компонентів, що мають такі ж функції
Ароматизатори	0,5-2
Натуральні ароматизатори (ефірні олії, трави)	0,5-1
Синтетичні ароматизатори (загальне маркування «Арома»)	1-2
Д-лімонен (D-Limonene)	1-2

Як абразивна речовина обрано кремнію диоксид гідратований (Hydrated Silica) - м'який абразив, очищає наліт, безпечний для емалі. 10 % - оптимальна

абразивність (RDA ~50–70), як в аналогах (10-15 %).

Як гелеутворювач - натрію карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ) – загусник, стабілізує текстуру, запобігає розшаруванню, стандарт для однорідності 1 %.

Як співрозчинники: гліцерин - зволожувач, запобігає висиханню пасти, забезпечує м'яку текстуру, 15 % оптимально для комфорту нанесення, як у BioRepair; сорбітол - зволожувач і підсолоджувач, покращує смак, безпечний для зубів, 15 % - стандарт для дитячих і дорослих паст, як у Nordics. Зволожувачі - сорбітол і гліцерин використовуються для контролю вологості, знижуючи осмотичний стрес для пробіотиків.

Як ПАР - Натрію лауроїл саркозинат (Sodium Lauroyl Sarcosinate) - поверхнево-активна речовина, створює піну, очищає, 2 % - м'яка, безпечна доза, як у Amal` Kids.

Також для регуляції рН додається молочна кислота, для підтримки рН 5.5–6.0, що є оптимальним для лактобактерій, зокрема *L. paracasei*, і не шкодить оральному середовищу, м'який консервант – 0,8 % [10].

Для стабілізації та захисту клітин від стресу додаємо стабілізатори – полісорбат-80 - захищає пробіотики від деградації, забезпечуючи їхню рівномірну дисперсію та антимікробний захист, 3,2 % [10].

Як ароматизатор – природну ефірну олію м'яти – 0,5 %.

Як базовий розчинник – вода очищена до 100 %.

Для захисту бактерій від стресу у складі відсутні агресивні компоненти - сульфати (SLS), триклозан і фторид, які можуть знищувати пробіотики.

5. Контрольовані умови виробництва:

Низькотемпературне змішування - пробіотики вводяться в пасту на завершальному етапі виробництва при температурі 20–25 °С, щоб уникнути термічного стресу.

Асептичні умови – важливим є забезпечення стерильності для запобігання контамінації патогенними мікроорганізмами, виробничі цехи ФК

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		19

«Здоров'я» сертифіковані за GMP, що гарантує належні умови виробництва.

Мінімізація кисню - використовуються вакуумні змішувачі для зниження контакту з киснем, який може пошкоджувати анаеробні пробіотики, та для попередження окиснення.

6. Спеціальна упаковка

Матеріал - алюмінієво-пластикові туби з герметичними ковпачками захищають від проникнення вологи, повітря та світла, що подовжує життєздатність пробіотиків.

Бар'єрні властивості - внутрішнє покриття туби (наприклад, ламінат із поліетилену) запобігає взаємодії пасти з металом.

Контроль герметичності - туби проходять тестування на герметичність для забезпечення стабільності продукту.

7. Холодильне зберігання та транспортування

Температурний режим - зубна паста зберігається при 2–8 °С, що є оптимальним для живих пробіотиків. Допускається короткочасне підвищення до 15 °С (до 2 тижнів) без значної втрати КУО.

Транспортування - використовуються холодильні контейнери з контролем температури для збереження життєздатності під час логістики.

Моніторинг - упаковка може містити температурні індикатори для виявлення порушень умов зберігання.

8. Контроль якості

Мікробіологічний аналіз - на кожній партії проводяться тести для підтвердження концентрації живих пробіотиків ($\geq 10^9$ КУО/г). Перевіряється відсутність патогенів (*E. coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*).

Тести стабільності - проводяться прискорені випробування (3 місяці при 25 °С) і довгострокові (12 місяців при 2–8 °С) для визначення терміну придатності.

Органолептичний контроль - перевіряються текстура, колір, запах і смак для забезпечення споживчих якостей.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		20

ФК «Здоров'я» має всі необхідні ресурси для реалізації цих технологій: GMP-сертифіковані цехи - забезпечують асептичні умови та контроль якості; лабораторії R&D - дозволяють тестувати штами, розробляти формули та проводити мікробіологічний контроль; досвід із біологічними продуктами - адаптація технологій для фармацевтичних препаратів може бути застосована до пробіотичних паст; логістична інфраструктура - наявність холодильних складів і транспортних систем підтримує холодовий ланцюг.

Таким чином, забезпечення виживання живих пробіотиків у зубній пасті досягається завдяки комплексному підходу, що включає відбір стійких штамів (*Lactobacillus paracasei*), ліофілізацію, мікроінкапсуляцію, оптимізацію складу, низькотемпературне виробництво, спеціальну упаковку та холодильне зберігання. Ці технологічні прийоми дозволяють підтримувати концентрацію 10^9 КУО/г протягом 12 місяців, забезпечуючи біологічну активність пробіотиків у ротовій порожнині. ФК «Здоров'я» має технічні та наукові ресурси для впровадження цих технологій, що робить виробництво зубної пасти з живими пробіотиками перспективним проєктом із високим ринковим потенціалом.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		21

2 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

2.1 Характеристика готового продукту

Загальна характеристика

Готовий продукт - зубна паста з пробіотиками, розроблена на основі штаму *Lactobacillus paracasei*, призначена для щоденного догляду за ротовою порожниною. Продукт спрямований на профілактику гінгівіту, карієсу та підтримку здорового балансу оральної мікрофлори. Зубна паста поєднує протизапальні, антимікробні та ремінералізуючі властивості, що робить її інноваційним рішенням у сегменті засобів гігієни порожнини рота. Формула адаптована для виробництва на базі фармацевтичної компанії «Здоров'я» (Харків, Україна) з урахуванням стандартів GMP, із забезпеченням стабільності живих пробіотичних культур.

Склад продукту

Зубна паста містить активні та допоміжні компоненти, які забезпечують її функціональність і стабільність, ефективність у зниженні запальних медіаторів і патогенних бактерій.

Активні компоненти

*1. Живі пробіотики *Lactobacillus paracasei*:*

Концентрація: 2% (маса/маса), що відповідає 10^9 КУО/г (колонієутворювальних одиниць на грам).

Функція: Зменшує запальні медіатори (IL-1 β , IL-6, IL-8, PGE₂, 8-ізопростан), пригнічує патогенні бактерії (*Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*) шляхом конкурентного витіснення, коагрегації та продукування антимікробних речовин (молочна кислота, бактеріоцини). Сприяє формуванню здорових біоплівки і балансу оральної мікрофлори [22,

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		22

24, 25].

Живі пробіотики забезпечують максимальну біологічну активність, але потребують спеціальних умов виробництва та зберігання.

2. Гідроксиапатит кальцію:

Концентрація: 10% (маса/маса).

Функція: Відновлює мікротріщини в емалі, зміцнює зубну поверхню, знижує чутливість зубів. Синергічно діє з пробіотиками, підтримуючи нейтральне рН.

3. Токоферол (вітамін Е):

Концентрація: 1,0% (маса/маса).

Функція: Антиоксидант, що зменшує окислювальний стрес у тканинах ясен, посилюючи протизапальну дію пробіотиків.

Відсутність шкідливих компонентів: без сульфатів (SLS), парабенів, триклозану, штучних барвників; без фториду (для позиціонування як натуральний продукт, хоча варіант із фторидом може бути розроблений для ринків із високим попитом на фторвмісні пасти).

Фізико-хімічні властивості

Текстура: Гомогенний гель білого кольору з гладкою консистенцією.

Запах і смак: Свіжий м'ятний аромат, приємний смак без гіркоти.

рН: 5.5–6.0, оптимальний для орального середовища та дії пробіотиків.

Щільність: 1,2–1,3 г/см³.

В'язкість: 50,000–70,000 мПа·с, що забезпечує зручне нанесення та утримання на зубній щітці.

Піноутворення: Помірне, завдяки відсутності SLS, що знижує подразнення слизової.

Функціональні властивості

Протизапальна дія: *L. paracasei* знижує запальні медіатори (IL-6, IL-8, PGE₂, 8-ізопростан) у тканинах ясен, що підтверджено дослідженнями *ex vivo* [22]. Це сприяє профілактиці гінгівіту та зменшенню чутливості ясен.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		23

Антимікробна дія: Пробіотики продукують молочну кислоту та бактеріоцини, що пригнічують ріст *S. mutans* і *P. gingivalis*. Конкурентне витіснення та коагрегація зменшують кількість патогенів у зубному нальоті [26].

Підтримка мікробіому: Формує здорові біоплівки, що підтримують баланс між резидентною мікрофлорою (*Streptococcus salivarius*, *S. mitis*) і патогенами, запобігаючи дисбіозу [19].

Ремінералізація емалі: Гідроксиапатит кальцію заповнює мікротріщини, зміцнює емаль і знижує чутливість зубів.

Профілактика галітозу: Олія м'яти та пробіотик зменшують леткі сірчані сполуки, що викликають неприємний запах.

Упаковка

Тип: Алюмінієво-пластиково туба з герметичним ковпачком для захисту від вологи та повітря.

Об'єм: 75 мл (стандартний для масового ринку) та 50 мл (для тестування або преміум-сегмента).

Дизайн: Сучасний, із акцентом на натуральність (зелені та білі кольори, логотип із позначкою «Пробіотик»).

Етикетка: Містить інформацію про склад, властивості, спосіб застосування, термін придатності, виробника (ФК «Здоров'я»), попередження про умови зберігання.

Умови зберігання та термін придатності

Температура зберігання: 2–8 °С (холодильне зберігання для збереження життєздатності живих пробіотиків). Допускається короткочасне зберігання при 15 °С (до 2 тижнів) без втрати активності.

Термін придатності: 12 місяців з дати виробництва за умови герметичності упаковки та належного зберігання.

Умови транспортування: У холодильних контейнерах при температурі 2–8 °С, уникати прямих сонячних променів і температур вище 15 °С.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		24

Спосіб застосування

Рекомендації: Нанести 1–2 см пасти на зубну щітку, чистити зуби 2–3 хвилини двічі на день (вранці та ввечері). Після чищення прополоскати рот водою. Не ковтати.

Вікові обмеження: Дорослі та діти від 6 років (за умови консультації зі стоматологом для дітей).

Протипоказання: Індивідуальна чутливість до компонентів. У разі алергічних реакцій припинити використання.

Переваги продукту

Інноваційність: Перша зубна паста з пробіотиками на українському ринку, що відповідає тренду на натуральні продукти.

Ефективність: Поєднання протизапальних, антимікробних і ремінералізуючих властивостей, підтверджених науковими даними.

Безпека: Відсутність агресивних компонентів (SLS, парабени) знижує ризик подразнення слизової.

Конкурентна ціна: Локальне виробництво на базі ФК «Здоров'я» дозволяє встановити ціну на 20–25% нижчу за імпортовані аналоги (Luvbiotics, Hyperbiotics).

Екологічність: Упаковка придатна для переробки, мінімальний вміст синтетичних компонентів.

Позиціювання на ринку

Цільова аудиторія: Дорослі 25–50 років, які піклуються про здоров'я, віддають перевагу натуральним продуктам і мають схильність до гінгівіту чи чутливості зубів. Також сім'ї з дітьми від 6 років.

Канали збуту: Аптеки, стоматологічні клініки, онлайн-платформи (Rozetka, Makeup.ua), супермаркети, спеціалізовані магазини натуральної косметики.

Унікальна торгова пропозиція (УТП): «Зубна паста з живими пробіотиками для здоров'я ясен і зубів — природна профілактика гінгівіту та

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		25

карієсу з активною підтримкою мікробіому».

Відповідність стандартам

Виробництво: Відповідає стандартам GMP, що гарантує якість і безпеку.

Сертифікація: Продукт підлягає сертифікації як косметичний засіб відповідно до українського законодавства (ДСТУ, ISO 22716).

Контроль якості: Лабораторії ФК «Здоров'я» забезпечують мікробіологічний, хімічний і фізичний контроль на всіх етапах виробництва.

Таким чином, зубна паста з пробіотиками на основі *Lactobacillus paracasei* є інноваційним продуктом, що поєднує науково обґрунтовані властивості пробіотиків із традиційними компонентами для догляду за ротовою порожниною. Вона відповідає сучасним вимогам до безпеки, ефективності та екологічності, а її виробництво на базі ФК «Здоров'я» забезпечує високу якість, стабільність пробіотиків і конкурентну ціну. Продукт має потенціал зайняти нішу на українському ринку та конкурувати з імпортованими аналогами завдяки унікальній формулі та підтримці локального бренду.

2.2 Характеристика сировини

Для виробництва зубної пасти з живими пробіотиками *Lactobacillus paracasei* необхідна ретельно підібрана сировина та матеріали, які забезпечують стабільність пробіотичних культур, функціональні властивості продукту та відповідність стандартам якості. Вирощування пробіотиків потребує спеціального живильного середовища, яке підтримує ріст і біологічну активність бактерій. Живильне середовище для *L. paracasei* базується на модифікованому MRS-бульйоні (Man, Rogosa, Sharpe), який оптимізовано для лактобацил. Пептон і дріжджовий екстракт забезпечують амінокислоти та вітаміни, глюкоза є джерелом енергії, а фосфати стабілізують

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		26

pH; сульфати магнію та марганцю підтримують ферментативні процеси, а полісорбат-80 покращує доступність поживних речовин. Вода дистильована гарантує чистоту середовища, виключаючи контамінацію.

У цьому розділі представлено характеристику компонентів зубної пасти (основних, допоміжних і пакувальних матеріалів) та компонентів живильного середовища для *L. paracasei* у табл. 2.1, 2.2. Кожен компонент відповідає нормативно-технічній документації (НТД), із зазначенням обов'язкових показників для перевірки та призначення в технології.

Таблиця 2.1

Характеристика сировини і матеріалів
(ділянка виробництва зубної пасти)

№	Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка (призначення у технології)
Основні компоненти				
1	<i>Lactobacillus paracasei</i> (ліофілізована культура)	Пробіотик, GMP, ISO НТД ФК «Здоров'я»	Концентрація: ≥10 ⁹ КУО/г; вологість: ≤5%; відсутність патогенів (<i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>S. aureus</i>); чистота культури	Активний компонент: забезпечує протизапальну, антимікробну дію, підтримує оральний мікріобіом, ліофілізація забезпечує стабільність
2	Гідроксиапатит кальцію	CAS: 12167-74- 7. USP/NF 2024	Чистота: ≥95%; розмір частинок: 1–10 мкм; відсутність домішок	Ремінералізує емаль, знижує чутливість зубів
3	Токоферол (вітамін Е)	Eur Ph. 5.1, р.3024	Чистота: ≥97%; вміст активної речовини: ≥50 мг/г; стабільність	Антиоксидант: зменшує окислювальний стрес у яснах
Допоміжні компоненти				
4	Кремнію диоксид гідратований (Hydrated Silica)	Абразивна речовина, ДСТУ ISO 11609:2018	Чистота: ≥98%; розмір частинок: 5–20 мкм; RDA: 50–70	М'який абразив (10%): очищає зубний наліт,

				безпечний для емалі
5	Натрію карбоксиметилцелюлоза	Гелеутворювач, CAS: 9004-32-4. USP 2023	Чистота: $\geq 99\%$; ступінь заміщення: 0.7–1.2; в'язкість: 500–2000 мПа·с	Загусник: забезпечує однорідність текстури
6	Гліцерин	Співрозчинник, ДФУ 2.0 2, с. 162	Чистота: $\geq 99\%$; вологість: $\leq 0.5\%$; pH: 5.0–7.0	Зволожувач: запобігає висиханню, забезпечує м'яку текстуру
7	Сорбітол (70% розчин)	Співрозчинник, ДСТУ 4949:2008	Чистота: $\geq 70\%$; вологість: $\leq 30\%$; pH: 5.0–7.0	Зволожувач: забезпечує гелеподібну текстуру, стабілізує пробіотики
8	Натрію лауроїл саркозинат (Sodium Lauroyl Sarcosinate)	Поверхнево-активна речовина	Чистота: $\geq 95\%$; активність піноутворення: ≥ 150 мл; відсутність домішок (Pb ≤ 1 мг/кг)	ПАР: створює піну, сприяє очищенню
9	Молочна кислота	Консервант, EurPh. 10.0, р. 3050	Чистота: $\geq 85\%$; pH: 2.0–3.0; відсутність домішок Fe $\leq 0.001\%$	Регулятор pH: підтримує оптимальне середовище (pH 5.5–6.0) для пробіотиків
10	Полісорбат-80	Стабілізатор, CAS: 9005-65-6. EurPh. 8th ed. 2013	Чистота: $\geq 98\%$; гідроксильне число: 65–80; відсутність пероксидів	Емульгатор: стабілізує пробіотики, забезпечує рівномірний розподіл
11	Олія м'яти перцевої	Ароматизатор, ДСТУ 4152-2003	Чистота: $\geq 99\%$; вміст ментолу: $\geq 40\%$; відсутність домішок	Ароматизатор: забезпечує свіжий подих, легка антисептична дія
12	Вода очищена	CAS: 7732-18-5. ДФУ 2.0	Загальна мінералізація: ≤ 10 мг/л; мікробіологічна	Розчинник: основа для всіх компонентів, очищена для

			чистота; рН: 5.5–7.5	безпеки пробіотиків
Пакувальні матеріали				
13	Алюмінієво-пластиково туба	Упаковка	Герметичність; товщина стінки: 0.2–0.3 мм; бар'єрні властивості	Захищає від вологи, повітря, світла, забезпечує стабільність пробіотиків
14	Поліетиленовий ковпачок	Упаковка	Щільність прилягання; відсутність тріщин; стійкість до вологи	Забезпечує герметичність туби
15	Картонна коробка	Упаковка	Міцність: ≥ 200 г/см ² ; вологопоглинання: $\leq 10\%$; придатність до друку	Вторинна упаковка: захист туби, інформація для споживача
Готовий продукт				
16	Зубна паста з пробіотиком	Гігієнічний продукт, НТД підприємства	рН: 5.5–6.0; в'язкість: 50,000–70,000 мПа·с; мікробіологічна чистота; концентрація пробіотиків: $\geq 10^9$ КУО/г	Готовий продукт: забезпечує догляд за ротовою порожниною, профілактику гінгівіту, карієсу, підтримує мікробіом

Таблиця 2.2

Характеристика сировини і матеріалів
(ділянка ферментації)

№	Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка (призначення у технології)
Сировина				
1	Посівний матеріал <i>Lactobacillus paracasei</i> (із виробничої лабораторії)	Біотехнологічна сировина, паспорт культури	Концентрація: $\geq 10^8$ КУО/мл; чистота культури; відсутність контамінантів	Ініціатор ферментації: забезпечує початкову культивування для масштабного вирощування

2	Пептон ферментативний	Біотехнологічна сировина, ГОСТ 13805-76	Вміст азоту: $\geq 12\%$; вологість: $\leq 7\%$; відсутність патогенів	Джерело амінокислот і пептидів для росту бактерій
3	Глюкоза	Харчова сировина, ДСТУ 4464:2005	Чистота: $\geq 99.5\%$; вологість: $\leq 0.2\%$; відсутність домішок	Джерело вуглеводів для енергетичного метаболізму
4	Дріжджовий екстракт	Біотехнологічна сировина, ДСТУ 8723:2017	Вміст азоту: $\geq 10\%$; вітаміни групи В: $\geq 0.5\%$; мікробіологічна чистота	Джерело вітамінів, мікроелементів і факторів росту
5	Хлорид натрію	Харчова сировина, ДСТУ 4886.5:2007	Чистота: $\geq 99\%$; вологість: $\leq 0.5\%$; відсутність важких металів	Регулятор осмотичного тиску
6	Фосфат калію однозаміщений (KH_2PO_4)	Хімічна сировина, ДСТУ ГОСТ 4198	Чистота: $\geq 98\%$; рН (5% розчин): 4.1–4.5; відсутність домішок	Буфер: стабілізує рН середовища (6.5–7.0)
7	Фосфат калію двозаміщений (K_2HPO_4)	Хімічна сировина, ДСТУ. ГОСТ 2493-75	Чистота: $\geq 98\%$; рН (5% розчин): 8.5–9.0; відсутність домішок	Буфер: підтримує оптимальний рН для росту
8	Сульфат магнію ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)	Хімічна сировина, ДСТУ ГОСТ 4523-77	Чистота: $\geq 99\%$; вміст магнію: $\geq 9.8\%$; розчинність	Джерело магнію для ферментативних реакцій
9	Сульфат марганцю ($\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	Хімічна сировина, сертифікат	Чистота: $\geq 98\%$; вміст марганцю: $\geq 31\%$; відсутність токсинів	Джерело марганцю для метаболізму бактерій
10	Полісорбат-80 (Твін-80)	Біотехнологічна сировина, EurPh. 8th ed. 2013	Чистота: $\geq 98\%$; гідроксильне число: 65–80	Емульгатор: покращує доступність поживних речовин
11	Вода очищена	Біотехнологічна сировина, ДФУ 2.0	Загальна мінералізація: ≤ 5 мг/л; мікробіологічна чистота; рН: 5.5–7.0	Розчинник для всіх компонентів середовища
Напівпродукти				
12	Культуральна рідина після ферментації	Біотехнологічний напівпродукт,	Концентрація <i>L. paracasei</i> : $\geq 10^9$	Проміжний продукт: містить

		НТД підприємства	КУО/мл; рН: 4.0–5.0; відсутність контамінантів	біомасу бактерій після культивування, готова для центрифугування
Готовий продукт				
13	Ліофілізована біомаса <i>L. paracasei</i> LPc-G110	Біотехнологічний продукт, НТД підприємства	Концентрація: $\geq 10^{10}$ КУО/г; вологість: $\leq 5\%$; відсутність патогенів; стабільність	Готовий пробіотик: використовується для введення в зубну пасту

2.3 Характеристика біологічного об'єкту

Lactobacillus paracasei є молочнокислою бактерією, що належить до роду *Lactobacillus*, широко використовуються в пробіотичних продуктах завдяки її корисним властивостям для здоров'я, включаючи підтримку орального мікробіому [30]. Нижче наведено детальну характеристику морфологічних, мікроскопічних, цитологічних, генетичних властивостей цього виду, а також оптимальні умови вирощування, необхідні для його культивування в промислових масштабах, зокрема для виробництва зубної пасти [10, 13, 20, 24].

1. Морфологічні властивості

Форма: Паличкоподібні, прямі або злегка зігнуті бактерії, часто розташовані поодинокі, парами або в коротких ланцюжках (2–4 клітини).

Розмір: Довжина 2–4 мкм, ширина 0.5–1 мкм.

Колонії: На твердих поживних середовищах (наприклад, MRS-агарі) утворюють дрібні (1–3 мм), гладкі, круглі колонії з рівними краями, білого або кремового кольору.

Текстура колоній: Щільна, непрозора, без пігментації.

Рухливість: Немотильні (відсутні джгутики).

Тип дихання: Факультативно анаеробні, здатні рости як за відсутності,

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		31

так і за наявності кисню, але краще розвиваються в мікроаерофільних умовах.

2. Мікроскопічні властивості (рис. 2.1)

Фарбування за Грамом: Грам-позитивні, клітинна стінка містить товстий шар пептидоглікану, що забезпечує стійкість до механічних і осмотичних стресів.

Фарбування іншими методами: негативне за кислотостійким фарбуванням (не утворюють спор, не належать до мікобактерій); позитивне за метиленовим синім, що підтверджує щільну цитоплазму.

Структура клітини (під світловим мікроскопом): однорідна цитоплазма без виражених включень, відсутність капсули у більшості штамів, хоча деякі можуть утворювати слабку полісахаридну оболонку.

Електронна мікроскопія: поверхня клітинної стінки гладка, з тонким шаром S-білків, наявність пілей (фімбрій) у деяких штамів, що сприяє адгезії до слизових оболонок.

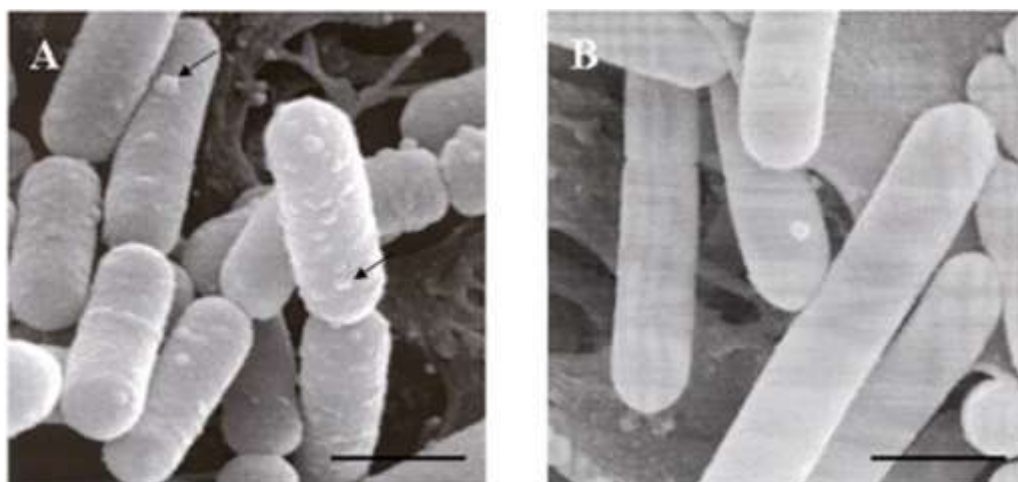


Рис. 2.1 - Зображення скануючого електронного мікроскопа (SEM)

Lactobacillus paracasei

(Джерело: https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult?img=PMC2039727_1472-6750-7-58-4&req=4)

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		32

3. Цитологічні властивості

Клітинна стінка: Товста, багат шарова, складається з пептидоглікану, тейхоєвих і ліпотейхоєвих кислот, які забезпечують стійкість до лізоциму та інших антимікробних агентів.

Цитоплазма: Щільна, містить рибосоми, плазмідни та ферменти для гомоферментативного молочнокислого бродіння.

Генетичний апарат: Ядерна зона не відокремлена мембраною, ДНК розташована в нуклеоїді. Плазмідни можуть кодувати гени стійкості до стресу або продукування бактеріоцинів.

Метаболізм: Гомоферментативний, продукує переважно молочну кислоту з глюкози через гліколіз. Виробляє також незначну кількість оцтової кислоти та CO₂ у гетероферментативних умовах.

Ферментативна активність: позитивна для лактази, що дозволяє ферментувати лактозу, негативна для каталази, оксидази та уреаз, здатність продукувати бактеріоцини, які пригнічують патогенні бактерії, такі як *Streptococcus mutans* і *Porphyromonas gingivalis*.

4. Генетичні властивості

Геном: Розмір геному *L. paracasei* становить приблизно 2.9–3.1 Мб, з вмістом G+C 46–47%. Геном включає гени, що кодують ферменти для метаболізму вуглеводів, адгезії, стійкості до кислот і продукування антимікробних пептидів.

Гени пробіотичних властивостей: Гени адгезії (mub, srtA): Кодують білки, що сприяють прикріпленню до слизових оболонок ротової порожнини; Гени стійкості до стресу (groEL, dnaK) - забезпечують виживання в кислому середовищі (pH 5.5–6.0) і при осмотичному стресі; Гени бактеріоцинів (paracasein): Кодують антимікробні пептиди, що пригнічують патогени.

Плазмідни: Деякі штами містять плазмідни (5–50 т.п.н.), які можуть кодувати додаткові пробіотичні властивості, наприклад, стійкість до антибіотиків або синтез екзополісахаридів.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		33

Генетична ідентифікація: Штами ідентифікуються за допомогою ПЛР-аналізу генів 16S рРНК, які є унікальними для *L. paracasei*; Секвенування геному дозволяє диференціювати *L. paracasei* від близькоспоріднених видів, таких як *L. casei* і *L. rhamnosus*.

Генетична мінливість: Висока адаптивність завдяки горизонтальному переносу генів, що дозволяє штамам, таким як LPc-G110, виживати в різних середовищах, включаючи зубну пасту.

5. Умови вирощування

Для промислового культивування *Lactobacillus paracasei* використовується модифіковане MRS-середовище (Man, Rogosa, Sharpe), яке забезпечує оптимальний ріст і накопичення біомаси ($\geq 10^9$ КУО/мл).

Температура: 37 ± 1 °C (оптимальна для метаболізму).

Аерація: Мікроаерофільні або анаеробні умови, оскільки *L. paracasei* краще росте за низького вмісту кисню. У промислових ферментерах використовують слабе перемішування (50–100 об/хв) без активної аерації.

Тривалість культивування: 18–24 години до досягнення стаціонарної фази росту (концентрація 10^9 – 10^{10} КУО/мл).

Посівний матеріал: Використовується 1–2% (v/v) активної культури *L. paracasei* ($\geq 10^8$ КУО/мл) з лабораторного банку штамів.

Контроль pH: Під час ферментації pH знижується через продукування молочної кислоти. Для підтримки оптимального pH (5.5–6.0) додають розчин NaOH або CaCO₃.

Стійкість до pH: Штам витримує pH 5.5–6.0, що відповідає формулі зубної пасти.

Зберігання: У зубній пасті пробіотики зберігаються при 2–8 °C для забезпечення життєздатності ($\geq 10^9$ КУО/г) протягом 12 місяців.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		34

2.4 Біосинтез цільового продукту

Готовим продуктом у даній роботі є зубна паста з пробіотиком *L. paracasei*, властивості та обґрунтування складу описано вище. У цьому підрозділі розглянемо етапи біосинтезу пробіотичним штамом метаболітів, які є ключовими у позитивній ролі зубної пасти на мікрофлору ротової порожнини. Ці метаболіти, такі як молочна кислота, бактеріоцини, екзополісахариди та перекис водню, сприяють пригніченню патогенних бактерій, підтримці балансу мікробіому, зменшенню запальних процесів і профілактиці карієсу та гінгівіту [10, 13, 20, 24]. Біосинтез цих метаболітів відбувається в процесі метаболізму бактерії, переважно через гомоферментативне молочнокисле бродіння.

Етапи біосинтезу метаболітів

1. Поглинання поживних речовин. *L. paracasei* поглинає вуглеводи (глюкоза, лактоза, фруктоза) з поживного середовища (наприклад, MRS-бульйону під час культивування) або слизового середовища ротової порожнини (вуглеводи зі слини чи залишків їжі). Транспорт вуглеводів здійснюється через фосфотрансферазну систему (PTS) або пермеази. Гени *ptsH*, *ptsI* кодують компоненти PTS, забезпечуючи ефективне поглинання глюкози. Оптимальними умовами є: рН 6.5–6.8, температура 37 °С, мікроаерофільні умови. На цьому етапі відбувається забезпечення субстратом (глюкозою) для гліколізу, який є основою для синтезу молочної кислоти та інших метаболітів.

2. Гліколіз (гомоферментативне бродіння). Глюкоза метаболізується через шлях Ембдена-Мєєргофа-Парнаса (гліколіз), перетворюючись на піруват. У *L. paracasei* переважає гомоферментативний шлях, де 90–95% пірувату відновлюється до молочної кислоти за участю лактатдегідрогенази. Гени *ldh* (лактатдегідрогеназа) регулюють синтез молочної кислоти. Основний продукт - молочна кислота (концентрація в культуральній рідині ~10–20 г/л).

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		35

pH знижується до 4.0–5.0 під час ферментації, що вимагає буферизації (наприклад, CaCO_3 або NaOH у промислових умовах).

3. Синтез бактеріоцинів. *L. paracasei* продукує - низькомолекулярні пептиди з антимікробною дією. Біосинтез відбувається через транскрипцію генів, кодованих на плазмідах або хромосомі, з подальшим процесингом і секрецією пептидів. Відбувається у декілька етапів: транскрипція генів (*bacA*, *bacB*) у рибосомах; синтез препептиду з сигнальною послідовністю; посттрансляційна модифікація; секреція через ABC-транспортери. Гени *bac* і *com* регулюють синтез і секрецію бактеріоцинів. Основні метаболіти - бактеріоцини (концентрація ~10–100 мг/л у культуральній рідині). Відбувається за умов - активний синтез при 37 °С, pH 5.5–6.5, у стаціонарній фазі росту (18–24 години) [24].

4. Продукування екзополісахаридів (EPS). *L. paracasei* синтезує екзополісахариди (гетерополісахариди, такі як декстрини або леван), які формують захисну біоплівку. EPS синтезуються з глюкози або фруктози через глюкозилтрансферази. Процес відбувається через такі етапи: активція глюкози до UDP-глюкози ферментами гексокінази та UDP-глюкозо-пірофосфорилази; полімеризація моносахаридів глюкозилтрансферазами; секреція EPS у позаклітинне середовище. Гени *epsA-E* кодують ферменти для синтезу EPS. Основний метаболіт -екзополісахариди (концентрація ~0.5–2 г/л). Відбувається за умов - при надлишку вуглеводів (глюкоза 20–30 г/л), 37 °С, pH 6.0–6.5 [20].

5. Синтез перекису водню. У присутності кисню *L. paracasei* продукує перекис водню (H_2O_2) через активність флавопротеїнових оксидаз (наприклад, піруватоксидази або NADH-оксидази). H_2O_2 є побічним продуктом метаболізму в мікроаерофільних умовах. Генетична основа - гени *roh* (піруватоксидаза) і *nox* (NADH-оксидаза). Відбувається за умов - мікроаерофільні умови, 37 °С, pH 5.5–6.5, наявність кисню. Основний метаболіт - перекис водню (концентрація ~0.1–1 мМ у культуральній рідині).

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		36

Метаболіти та їх позитивний вплив на здоров'я мікрофлори ротової порожнини

1. Молочна кислота. Органічна кислота з антимікробною дією, знижує рН середовища до 5.0–5.5, що пригнічує ріст патогенів.

Механізм дії: створює кисле середовище, несприятливе для карієсогенних бактерій (*Streptococcus mutans*) і пародонтопатогенів (*Porphyromonas gingivalis*); порушує мембранний потенціал патогенів, інгібуючи їх метаболізм.

Вплив на мікрофлору: сприяє конкурентному витісненню патогенів, підтримуючи резидентну мікрофлору (*Streptococcus salivarius*, *S. mitis*); знижує ризик карієсу шляхом зменшення демінералізації емалі.

2. Бактеріюцини. Антимікробні пептиди (молекулярна маса 2–10 кДа), які діють вибірково проти грам-позитивних патогенів.

Механізм дії: утворюють пори в мембранах патогенних бактерій, викликаючи витік цитоплазми та загибель клітин; пригнічують синтез клітинної стінки шляхом зв'язування з ліпідом II.

Вплив на мікрофлору: ефективно знижують популяцію *S. mutans*, *P. gingivalis* і *Fusobacterium nucleatum*, які асоціюються з карієсом і гінгівітом; підтримують баланс мікробіому, не впливаючи на корисні бактерії.

3. Екзополісахариди (EPS). Гетерополісахариди, що формують захисну біоплівку навколо *L. paracasei* та слизових оболонок.

Механізм дії: запобігають адгезії патогенів до зубної емалі та ясен шляхом конкурентного зв'язування; посилюють бар'єрну функцію слизових, знижуючи запальні реакції.

Вплив на мікрофлору: сприяють формуванню здорових біоплівок, де домінують пробіотичні штами; зменшують ризик гінгівіту, захищаючи тканини ясен від колонізації патогенами.

4. Перекис водню. Антисептичний агент з окислювальною дією.

Механізм дії: пошкоджує клітинні мембрани та ДНК патогенів шляхом

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		37

утворення реактивних форм кисню; ефективний проти анаеробних пародонтопатогенів (*P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*).

Вплив на мікрофлору: зменшує кількість патогенів у зубному нальоті, сприяючи домінуванню аеротолерантних корисних бактерій; допомагає профілакувати галітоз, пригнічуючи бактерії, що продукують леткі сірчані сполуки.

Умови для максимального синтезу метаболітів

Поживне середовище - MRS-бульйон з глюкозою (20 г/л) для молочної кислоти та EPS; додавання пептону (10 г/л) стимулює синтез бактеріоцинів.

Температура - 37 °C для всіх метаболітів.

pH - початковий pH 6.5–6.8, зниження до 5.5 під час ферментації сприяє накопиченню молочної кислоти та бактеріоцинів.

Аерація - мікроаерофільні умови для H₂O₂; анаеробні для молочної кислоти та EPS.

Час - максимальний синтез метаболітів у логарифмічній (6–12 год) та стаціонарній (18–24 год) фазах росту.

Промислові аспекти - у біореакторах використовують контроль pH (NaOH), слабе перемішування (50–100 об/хв) і кріопротектори (трегалоза 10%) для збереження метаболітів під час ліофілізації.

Таким чином, біосинтез метаболітів *Lactobacillus paracasei* включає поглинання вуглеводів, гліколіз для продукування молочної кислоти, синтез бактеріоцинів через рибосомальний шлях, формування екзополісахаридів шляхом полімеризації та продукування перекису водню в мікроаерофільних умовах. Ці метаболіти (молочна кислота, бактеріоцини, EPS, H₂O₂) позитивно впливають на мікрофлору ротової порожнини, пригнічуючи патогени, підтримуючи баланс мікробіому, зменшуючи запалення та запобігаючи карієсу й гінгівіту. Оптимізовані умови культивування (MRS-середовище, 37 °C, pH 5.5–6.8) забезпечують високий вихід метаболітів, що робить *L. paracasei* цінним компонентом пробіотичних зубних паст.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		38

З ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1 Розрахунок витрат компонентів

Виробництво зубної пасти з пробіотиком *Lactobacillus paracasei* передбачає створення гомогенної пасти з функціональними компонентами, що забезпечують догляд за ротовою порожниною, профілактику карієсу, гінгівіту та підтримку орального мікробіому. Процес починається з підготовки сировини і завершується фасуванням готового продукту. Одна серія складає 10000 упаковок по 75 мл. Розрахуємо витрати компонентів для отримання зубної пасти, враховуючи склад пасти і втрати 2% на кожній стадії.

Об'єм однієї упаковки: 75 мл (густина пасти $\sim 1,3$ г/мл, вага 1 туби = $75 \text{ мл} \times 1,3 \text{ г/мл} = 97,5 \text{ г}$).

Загальна вага серії без втрат: $10000 \text{ туб} \times 97,5 \text{ г} = 975000 \text{ г} = 975 \text{ кг}$.

Втрати на кожній стадії: 2% (коефіцієнт втрат = 0,98 на кожній стадії).

Кількість стадій: 5 (підготовка сировини, змішування гелевої основи, додавання активних компонентів, гомогенізація, фасування).

Загальний коефіцієнт втрат: $0,98^5 = 0,904$.

Загальна вага сировини з урахуванням втрат: $975 \text{ кг} / 0,904 = 1078,54 \text{ кг}$.

Таблиця 3.1

Розрахунок витрат компонентів на 1 серію (дільниця виробництва зубної пасти)

Компонент	Відсоток (%)	Маса (кг)
Ліофілізована біомаса <i>L. paracasei</i> (10^9 КУО/г)	2,0	21,14
Гідроксиапатит кальцію	10,0	107,85
Токоферол (вітамін Е)	1,0	10,79
Кремнію діоксид гідратований	10,0	107,85

Натрію карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ)	1,0	10,79
Гліцерин	15,0	161,78
Сорбітол (70%)	15,0	161,78
Натрію лауроїл сарказинат	2,0	21,57
Молочна кислота	0,8	8,63
Полісорбат-80	3,0	32,36
Ефірна олія м'яти	0,5	5,39
Вода очищена	до 100	428,18
Загалом	100	1078,54

Для виробництва 21,14 кг ліофілізованої біомаси *Lactobacillus paracasei* (концентрація $\geq 10^9$ КУО/г, вологість 3%) необхідний біотехнологічний процес, що включає шість стадій: приготування живильного середовища, підготовка посівного матеріалу, вирощування в інокуляторі, вирощування у ферментері, концентрування центрифугуванням і ліофілізація. Процес враховує склад MRS-середовища, втрати 5% на кожній стадії, засівання 5% посівного матеріалу на стадіях вирощування

Кінцева маса ліофілізованої біомаси: 21,14 кг (вологість 3%).

Об'єм культуральної рідини після концентрування: $21,14 \text{ кг} / 0,03 = 704,6 \text{ л}$ (враховуючи, що 97% маси втрачається під час ліофілізації).

Втрати на кожній стадії: 5% (коефіцієнт збереження = 0,95).

Кількість стадій: 6.

Загальний коефіцієнт втрат: $0,95^6 \approx 0,735$.

Засівання посівного матеріалу: 5% (v/v) на стадіях вирощування (інокулятор і ферментер).

Концентрація біомаси у ферментері: $\sim 10^9$ КУО/мл ($\sim 2\text{--}3$ г/л сухої біомаси).

Щільність культуральної рідини: ~ 1 г/мл ($1 \text{ л} \approx 1 \text{ кг}$).

Зворотний розрахунок об'єму культуральної рідини:

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		40

1. Ліофілізація (стадія 6): Вихід 21,14 кг з 704,6 л. Втрати 5%:
Об'єм до ліофілізації: $704,6 \text{ л} / 0,95 = 741,68 \text{ л}$.
2. Концентрування (стадія 5): Вихід 741,68 л після центрифугування.
Концентрування зменшує об'єм у 10 разів (з $\sim 2\text{--}3 \text{ г/л}$ до $\sim 20\text{--}30 \text{ г/л}$). Втрати 5%:
Об'єм до концентрування: $741,68 \text{ л} \times 10 / 0,95 = 7807,16 \text{ л}$.
3. Ферментація (стадія 4): Вихід 7807,16 л. Засівання 5% посівного матеріалу (інокулят = $7807,16 \times 0,05 = 390,36 \text{ л}$). Загальний об'єм у ферментері: $7807,16 + 390,36 = 8197,52 \text{ л}$. Втрати 5%:
Об'єм до ферментації: $8197,52 \text{ л} / 0,95 = 8629,0 \text{ л}$.
Інокулят: $8629,0 \times 0,05 \approx 431,45 \text{ л}$.
4. Інокуляція (стадія 3): Вихід 431,45 л. Засівання 5% посівного матеріалу (посів = $431,45 \times 0,05 = 21,57 \text{ л}$). Загальний об'єм в інокуляторі: $431,45 + 21,57 = 453,02 \text{ л}$. Втрати 5%:
Об'єм до інокуляції: $453,02 \text{ л} / 0,95 = 476,86 \text{ л}$.
Посівний матеріал: $476,86 \times 0,05 = 23,84 \text{ л}$.
5. Підготовка посівного матеріалу (стадія 2): Вихід 23,84 л. Втрати 5%:
Об'єм до підготовки: $23,84 \text{ л} / 0,95 = 25,09 \text{ л}$.
6. Приготування середовища (стадія 1): Вихід 25,09 л (посівний матеріал) + 476,86 л (інокулятор) + 8629,0 л (ферментер). Втрати 5%:
Загальний об'єм середовища:
 $(25,09 + 476,86 + 8629,0) / 0,95 = 9609,49 \text{ л}$.

Таблиця 3.2

Розрахунок витрат компонентів на 1 серію (дільниця ферментації)

Компонент	Концентрація (г/л)	Загальна кількість
Пептон ферментативний	10 г/л	96.09 кг
Глюкоза	20 г/л	192.19 кг
Дріжджовий екстракт	5 г/л	48.05 кг

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
						41
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Хлорид натрію	5 г/л	48.05 кг
Фосфат калію однозаміщений (KH_2PO_4)	2 г/л	19.22 кг
Фосфат калію двозаміщений (K_2HPO_4)	2 г/л	19.22 кг
Сульфат магнію ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)	0.2 г/л	1.92 кг
Сульфат марганцю ($\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	0.05 г/л	0.48 кг
Полісорбат-80 (Твін-80)	1 г/л	9.61 кг
Вода дистильована	до 1 л	9,175.16 л
Загальний об'єм		9,609.49 л

Також витрати на цій ділянці:

1. Кріопротектори для ліофілізації (10% трегалоза, 5% лактоза від маси біомаси):

Трегалоза: $21,14 \text{ кг} \times 0,1 = 2,11 \text{ кг}$.

Лактоза: $21,14 \text{ кг} \times 0,05 = 1,06 \text{ кг}$.

2. Посівний матеріал: Культура *L. paracasei* ($\geq 10^8$ КУО/мл) з лабораторного банку штамів.

3.2 Обґрунтування та вибір обладнання

Для отримання 21,14 кг ліофілізованої біомаси *Lactobacillus paracasei* необхідно провести біотехнологічний процес, що включає вирощування культури в інокуляторі та ферментері. На основі попередніх розрахунків (загальний об'єм MRS-середовища 9609,49 л, втрати 5% на кожній стадії, засівання 5% посівного матеріалу), визначено об'єми культуральної рідини. Нижче наведено розрахунок параметрів інокулятора і ферментера з урахуванням коефіцієнта заповнення 0,6, втрат 5% і засівання 5% посівного матеріалу.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		42

Ферментер (головний) (креслення наведено у додатку)

До ферментеру потрапляє реакційна суміш - робочий об'єм, розрахований вище (V_1): 8,629 м³.

Коефіцієнт заповнення: 0,6.

Номінальний об'єм ферментера: $8,629 / 0,6 = 14,38$ м³. Обираємо стандартний апарат з номінальним об'ємом $V_1 = 16$ м³.

Параметри ферментера:

Діаметр апарата (D): 2400 мм (стандартний для ферментерів такого об'єму).

Висота апарата: Співвідношення $H/D \approx 2-3$. При $H/D = 2,5$, $H = 2400 \times 2,5 = 6000$ мм.

Висота рівня рідини (H_r): При коефіцієнті заповнення 0,6 і ϕ (співвідношення висоти рідини до діаметра) = 0,75, $H_r = 0,75 \times 2400 = 1800$ мм (1,80 м). При $\phi = 0,5$, $H_r = 0,5 \times 2400 = 1200$ мм (1,20 м).

Площа поверхні теплообміну (F): Для ферментерів об'ємом 16 м³, $F = 25,5$ м² (площа поверхні теплообміну сорочки).

Діаметр валу мішалки (d): Для великих ферментерів обираємо $d = 95-120$ мм. Вибираємо $d = 100$ мм.

Тип мішалки: Турбінна або якірна, 50–100 об/хв для мікроаерофільних умов *L. paracasei*.

Умови експлуатації: температура: 37 ± 1 °С, рН: 5.5–6.5 (регуляція NaOH/CaCO₃), аерація: мікроаерофільна (0,1–0,2 vvm), тиск: 0.5–1 бар.

Інокулятор

Робочий об'єм, розрахований вище (V_2): 0,453 м³ (453,02 л).

Коефіцієнт заповнення: 0,6.

Номінальний об'єм інокулятора: $0,453 / 0,6 = 0,755$ м³. Обираємо стандартний об'єм $V_2 = 1,0$ м³.

Параметри інокулятора:

Діаметр апарата (D): 1200 мм (стандартний).

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		43

Висота апарата: При $H/D = 2,5$, $H = 1200 \times 2,5 = 3000$ мм.

Висота рівня рідини (H_r): При $\phi = 0,75$, $H_r = 0,75 \times 1200 = 900$ мм. При $\phi = 0,5$, $H_r = 0,5 \times 1200 = 600$ мм.

Площа поверхні теплообміну (F): Для об'єму $1,0 \text{ м}^3$, $F = 3,4 \text{ м}^2$.

Діаметр валу мішалки (d): Обираємо $d = 50\text{--}65$ мм. Вибираємо $d = 65$ мм.

Тип мішалки: Турбінна, 50 об/хв.

Умови експлуатації: температура: 37 ± 1 °С, рН: 6.5 (регуляція NaOH), аерація: мікроаерофільна (0,1 vvm), тиск: 0.5 бар.

Засоби автоматизації: Системи моніторингу рН, температури, DO (розчинений кисень), автоматизоване керування (PLC).

3.3 Опис технологічного процесу

Біотехнологічний процес отримання ліофілізованої біомаси *Lactobacillus paracasei* заплановано проводити у дільниці ферментації.

Стадія 1. Приготування живильного середовища

Приготування живильного середовища MRS-середовища (9609,49 л) здійснюється у реакторі (12 м^3) з системою перемішування та сорочкою з подачею парою. Розчинення компонентів (пептон 96.09 кг, глюкоза 192.19 кг, дріжджовий екстракт 48.05 кг, хлорид натрію 48.05 кг, фосфати 38.44 кг, сульфати 2.40 кг, твін-80 (9.61 кг).) у воді дистильованій (9,175.16 л) проводять при $40\text{--}50$ °С, 100 об/хв, 30 хв. Регуляція рН до 6.5–6.8 здійснюють NaOH або HCl. Стерилізація відбувається в реакторі при 121 °С, 15 хв.

Втрати: 5% (з 9609,49 л залишається $9609,49 \times 0,95 = 9128.02$ л).

Контроль якості: Перевірка рН (6.5–6.8), стерильності.

Стадія 2. Підготовка посівного матеріалу *L. paracasei*

Відбувається активація культури *L. paracasei* у лабораторних умовах. У виробничій лабораторії в асептичних умовах проводять висівання культури з

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		44

лабораторного банку ($\geq 10^8$ КУО/мл) у колби з MRS-середовищем (0,1% v/v). Об'єм середовища: 25,09 л. Колби поміщають у термостат та вирощують при 37 °С, 24 год, без аерації. Перевірка концентрації ($\geq 10^8$ КУО/мл).

Втрати: 5% (з 25,09 л залишається $25,09 \times 0,95 = 23,84$ л).

Контроль якості: Мікроскопія, підрахунок КУО.

Стадія 3. Вирощування *L. paracasei* в інокуляторі

Посівний матеріал з колб переносять до інокулятора із середовищем. Введення посівного матеріалу (5% v/v, 23,84 л). Об'єм суміші у інокуляторі: 453,02 л (середовище 429,18 л + посів 23,84 л). Культивування при 37 °С, рН 6,5, 50 об/хв, 18–24 год. Контроль рН (регуляція NaOH).

Втрати: 5% (з 453,02 л залишається $453,02 \times 0,95 = 430,37$ л).

Контроль якості: Концентрація $\geq 10^9$ КУО/мл, відсутність контамінантів.

Стадія 4. Вирощування *L. paracasei* у ферментері

Культуральну рідину передають до ферментера для масштабного культивування для отримання біомаси (2–3 г/л сухої речовини). Об'єм середовища: 8197,52 л (середовище 7767,15 л + інокулят 430,37 л). Введення інокуляту (5% v/v, 430,37 л). Ферментація проводиться при 37 °С, рН 5,5–6,5, 50–100 об/хв, 18–24 год. Регуляція рН (NaOH або CaCO_3).

Втрати: 5% (з 8197,52 л залишається $8,197,52 \times 0,95 = 7787,64$ л).

Контроль якості: Концентрація $\geq 10^9$ КУО/мл, біомаса 2–3 г/л.

Стадія 5. Концентрування центрифугуванням

Відділення біомаси від культуральної рідини здійснюється на центрифугі (безперервна, 5000 g, при 4 °С, 10 хв). Об'єм рідини: 7787,64 л. Отримання осаду біомаси (20–30 г/л, об'єм 778,76 л).

Втрати: 5% (з 778,76 л залишається $778,76 \times 0,95 = 739,82$ л).

Контроль якості: Вміст сухої речовини (20–30 г/л), мікробіологічна чистота.

Стадія 6. Отримання ліофілізованої біомаси

Культуральну рідину подають до ліофільної сушарки. Об'єм рідини:

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		45

739,82 л. Додають кріопротектори (трегалоза 2,11 кг, лактоза 1,06 кг). Умови процесу:

Заморожування при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 год.

Сушіння при 0,1 мбар, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24–48 год.

Отримання 21,14 кг біомаси ($\geq 10^9$ КУО/г, вологість 3%).

Температура $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, вакуум 0,1 мбар.

Втрати: 5% (з 739,82 л виходить 21,14 кг ліофілізованої культури (вологість 3%) після сушіння).

Контроль якості: Вологість ($<3\%$), концентрація ($\geq 10^9$ КУО/г).

Загальні характеристики процесу:

Тривалість: 72–96 год (включаючи ферментацію 24 год, ліофілізацію 24–48 год).

Енергоспоживання: 1,000–1,500 кВт·год (ферментер, центрифуга, ліофільна сушка).

Відходи: Супернатант (7000 л) утилізується після нейтралізації. Упаковка переробляється.

Зберігання: Ліофілізована біомаса зберігається при $2\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (термін придатності 12–24 місяці) та використовується у виробництві зубної пасти на виробничій ділянці м'яких лікарських форм. Для здійснення цього процесу на підприємстві наявне все необхідне обладнання. Розглянемо цей процес окремо.

Стадія 1. Підготовка сировини

Відбувається перевірка якості сировини за нормативно-технічною документацією, зважування компонентів у точній кількості з урахуванням втрат. Обладнання: Аналітичні ваги, мікробіологічні тест-системи, спектрофотометри.

Перевірка ліофілізованої біомаси *L. paracasei* на концентрацію ($\geq 10^9$ КУО/г), вологість ($<5\%$) і відсутність патогенів.

Аналіз гідроксиапатиту кальцію та кремнію діоксиду на розмір частинок

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		46

(1–20 мкм) і чистоту (≥ 95 –98%).

Перевірка рідких компонентів (гліцерин, сорбітол, вода) на рН, в'язкість і мікробіологічну чистоту.

Умови: Температура 20–25 °С, вологість <60%, асептичні умови (GMP).

Втрати: 2% (з 1078,54 кг залишається $1078,54 \times 0,98 = 1056,97$ кг).

Контроль якості: Сертифікати аналізу сировини, мікробіологічні тести.

Стадія 2. Приготування гелевої основи

Формування гелевої основи шляхом змішування води, гелеутворювача (Na-КМЦ), зволожувачів (гліцерин, сорбітол) і регулятора рН (молочна кислота). Загальна кількість сировини: 1056,97 кг.

До вакуумного змішувача (гомогенізатора) з контролем температури завантажують компоненти: вода очищена: 419.61 кг, Na-КМЦ: 10.57 кг, Гліцерин: 158.35 кг, Сорбітол: 158.35 кг, Молочна кислота: 8.46 кг.

Уведення речовин проводять у такій послідовності: Розчиняють Na-КМЦ у воді (50–60 °С, 100–200 об/хв, 30 хв) до утворення гелю, додають гліцерин та сорбітол (40 °С, 150 об/хв, 20 хв). Вводять молочну кислоту для регуляції рН до 5.5–6.0. Умови: Температура 40–60 °С, вакуум 0.8 бар, асептичні умови.

Втрати: 2% (з 1056,97 кг залишається $1056,97 \times 0,98 = 1035,83$ кг).

Контроль якості: Вимірювання рН (5.5–6.0), в'язкості (10,000–20,000 мПа·с), однорідності.

Стадія 3. Додавання активних компонентів

За допомогою дозаторів для порошків і рідин до вакуумного змішувача з охолодженням вводять активні і допоміжні компоненти (пробіотики, гідроксиapatит, токоферол, кремнію діоксид, ПАР, стабілізатор, ароматизатор) до гелевої основи.

Кількість сировини: 1035,83 кг (гелева основа) + компоненти.

Компоненти: Ліюфілізована біомаса *L. paracasei*: 21,14 кг, Гідроксиapatит кальцію: 105,70 кг, Токоферол: 10,57 кг, Кремнію діоксид

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		47

гідратований: 105.70 кг, Натрію лауроїл сарказинат: 21.14 кг, Полісорбат-80: 31.71 кг, Ефірна олія м'яти: 5.29 кг.

Уведення речовин проводять у такій послідовності: Додавання гідроксиapatиту та кремнію діоксиду (25 °С, 200 об/хв, 15 хв), Введення токоферолу, натрій лауроїл сарказинату, полісорбату-80 (25 °С, 150 об/хв, 10 хв), Додавання ліофілізованої біомаси *L. paracasei* (20–22 °С, 100 об/хв, 5 хв) для мінімізації термічного стресу. Введення ефірної олії м'яти (20 °С, 100 об/хв, 5 хв). Умови: Температура 20–25 °С, вакуум 0.9 бар, асептичні умови для захисту пробіотиків.

Втрати: 2% (з 1035,83 кг + 30,25 кг = 1,337,08 кг залишається $1,337,08 \times 0,98 = 1310,34$ кг).

Контроль якості: Перевірка концентрації пробіотиків ($\geq 10^9$ КУО/г), однорідності дисперсії, рН (5.5–6.0).

Стадія 4. Гомогенізація та деаерація суміші

Проводять забезпечення однорідної текстури пасти шляхом високошвидкісного змішування та видалення бульбашок повітря за допомогою колоїдного гомогенізатора, вакуумного деаератора.

Кількість сировини: 1310,34 кг.

Гомогенізація проводиться при 3,000–5,000 об/хв (20–25 °С, 20 хв), деаерація під вакуумом (0.9 бар, 10 хв) для видалення повітря.

Втрати: 2% (з 1310,34 кг залишається $1310,34 \times 0.98 = 1284,13$ кг).

Контроль якості: Вимірювання в'язкості (50000–70000 мПа·с), щільності (1.3 г/мл), відсутність бульбашок.

Стадія 5. Фасування та пакування

Проводять наповнення пасти в алюмінієво-пластикові туби (75 мл) на автоматичній фасувальній лінії, герметизацію на машині для запаювання туб, пакування в картонні коробки на пакувальному конвеєрі.

Наповнення туб (75 мл, 97,5 г) при 20–25 °С.

Герметизація туб (температура запаювання 150 °С, 2 сек).

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		48

Пакування в картонні коробки (10000 одиниць).

Втрати: 2% (з 1284,13 кг залишається $1284,13 \times 0.98 = 1258,45$ кг, достатньо для 10000 туб).

Контроль якості: Перевірка герметичності туб, ваги ($97,5 \pm 1$ г), маркування.

Загальні характеристики процесу

Тривалість: 8–10 годин на серію (залежить від потужності обладнання).

Енергоспоживання: 500–700 кВт·год (змішувачі, гомогенізатори, фасувальні лінії).

Відходи: Надлишок пасти (283.45 кг) утилізується або використовується для тестування. Упаковка (дефектні туби) переробляється.

Зберігання: Готовий продукт зберігається при 2–8 °С для збереження пробіотиків (термін придатності 12 місяців).

Технологічний процес виробництва зубної пасти з пробіотиком *L. paracasei* включає п'ять стадій: підготовка сировини, змішування гелевої основи, додавання активних компонентів, гомогенізація та фасування, для проведення яких на підприємстві наявне все обладнання. Для серії з 10000 упаковок (75 мл) необхідно 1078,54 кг сировини з урахуванням втрат 2% на кожній стадії. Процес забезпечує стабільність пробіотиків ($\geq 10^9$ КУО/г), однорідну текстуру (в'язкість 50000–70000 мПа·с) і відповідність стандартам якості. Використання асептичних умов, низькотемпературного змішування та герметичної упаковки гарантує збереження біологічної активності *L. paracasei* у готовому продукті.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		49

3.4 Схеми виробництва

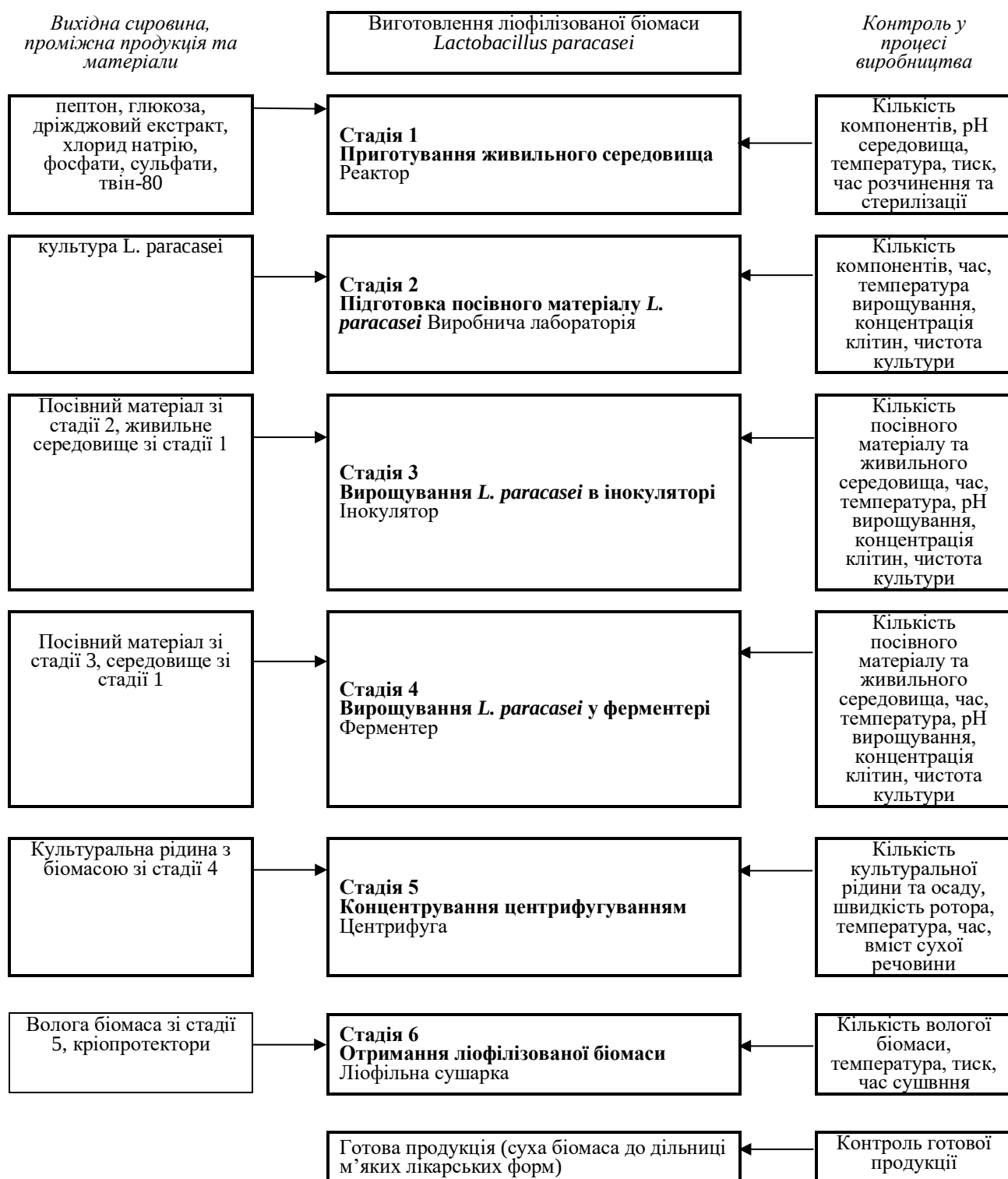


Рис. 3.1 – Технологічна схема виробництва ліофілізованої біомаси

Lactobacillus paracasei

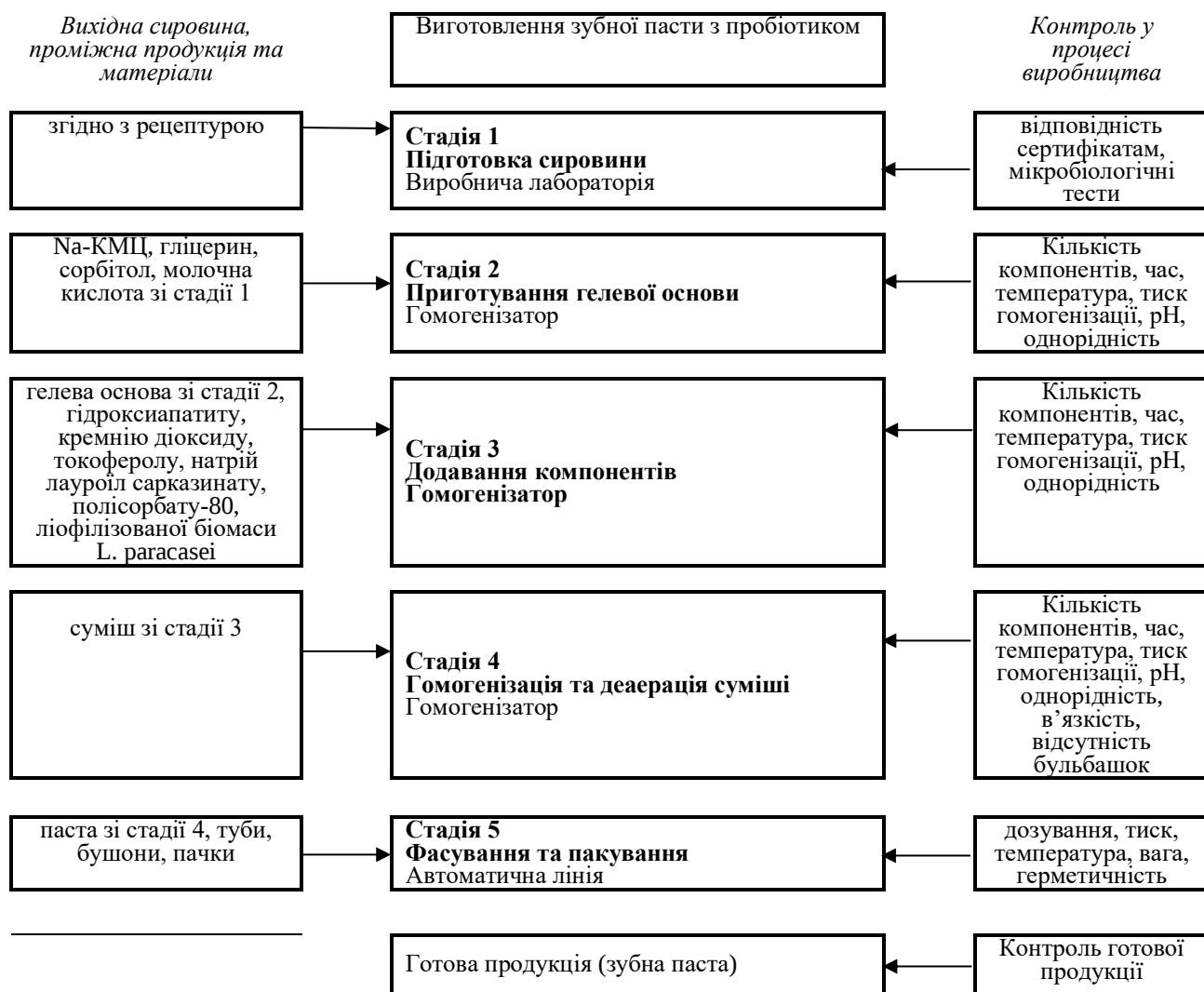


Рис. 3.2 – Технологічна схема виробництва зубної пасти з пробіотиком

3.5 Контроль виробництва

Контроль виробництва зубної пасти з пробіотиком *Lactobacillus paracasei* та ліофілізованої біомаси цього штаму є ключовим для забезпечення якості, безпеки та стабільності продукту. Процес включає біотехнологічні стадії (виробництво біомаси) та косметичні (виробництво пасти), кожна з яких має критичні точки (КТ), що впливають на якість. Контроль базується на принципах GMP і передбачає моніторинг умов виробництва, параметрів сировини, проміжної та кінцевої продукції.

1. Вхідний контроль сировини включає:

Перевірка відповідності сировини (пептон, глюкоза, гідроксиапатит кальцію, ліофілізована біомаса тощо) нормативно-технічній документації.

Аналіз сертифікатів якості, мікробіологічної чистоти (відсутність *E. coli*, *Salmonella*), фізико-хімічних показників (чистота $\geq 95-99\%$, розмір частинок 1–20 мкм).

2. Контроль технологічного процесу:

Моніторинг параметрів на кожній стадії (температура, рН, в'язкість, концентрація біомаси) за допомогою автоматизованих систем (PLC) та лабораторних методів (спектрофотометрія, мікроскопія).

Визначення критичних точок (КТ), де відхилення можуть призвести до втрати якості (наприклад, підтримка рН 5.5–6.5 для пробіотиків).

3. Контроль проміжної продукції:

Аналіз культуральної рідини (*L. paracasei* $\geq 10^9$ КУО/мл), гелевої основи пасти (в'язкість 10,000–20,000 мПа·с), концентрованої біомаси (20–30 г/л).

4. Перевірка однорідності, мікробіологічної чистоти та стабільності.

Контроль кінцевої продукції:

Перевірка зубної пасти на рН (5.5–6.0), в'язкість (50000–70000 мПа·с), концентрацію пробіотиків ($\geq 10^9$ КУО/г), мікробіологічну безпеку.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		53

Тестування герметичності туб (ДСТУ ISO 11683:2018), відповідності маркування.

5. Документація:

Ведення протоколів контролю, журналів аналізів, звітів про відхилення.

Реєстрація результатів у системі якості (ISO 9001:2015).

Таблиця 3.3

Контроль критичних стадій і проміжної продукції

Стадія	Умови виробництва та контрольовані параметри	Значення	Критична точка (КТ)	Дії для контролю КТ
Приготування живильного середовища	Температура розчинення: 40–50 °С; рН: 6.5–6.8; стерилізація: 121 °С, 15 хв; мікробіологічна чистота	рН: 6.5–6.8; відсутність контамінантів	КТ1: Контамінація середовища патогенами (<i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i>)	Стерилізація реактора (121 °С, 15 хв); тестування стерильності (ДСТУ ISO 11133:2018); використання ламінарного боксу
Підготовка посівного матеріалу	Температура інкубації: 37 °С; тривалість: 24 год; концентрація культури: $\geq 10^9$ КУО/мл	Концентрація: $\geq 10^9$ КУО/мл; відсутність сторонніх мікроорганізмів	КТ2: Недостатня концентрація або контамінація посіву	Мікроскопія, підрахунок КУО; асептичне висівання в ламінарному боксі
Вирощування в інокуляторі	Температура: 37 °С; рН: 6.5; швидкість мішалки: 50 об/хв; тривалість: 18–24 год; концентрація: $\geq 10^9$ КУО/мл	рН: 6.5; концентрація: $\geq 10^9$ КУО/мл	КТ3: Відхилення рН або низька концентрація біомаси	Автоматична регуляція рН (NaOH); моніторинг концентрації спектрофотометром (OD600); контроль стерильності
Вирощування у ферментері	Температура: 37 °С; рН: 5.5–6.5; швидкість мішалки: 50–100 об/хв; аерація: 0.1–0.2 vvm; тривалість: 18–24 год	рН: 5.5–6.5; концентрація: $\sim 10^9$ КУО/мл; біомаса: 2–3 г/л	КТ4: Зниження життєздатності пробіотиків через рН або температуру	PLC-контроль рН і температури; регуляція NaOH/CaCO ₃ ; відбір проб для підрахунку КУО
Концентрування центрифугуванням	Швидкість: 5,000 g; температура: 4 °С; тривалість: 10 хв; вміст сухої речовини: 20–30	Сухі речовини: 20–30 г/л; відсутність патогенів	КТ5: Втрата біомаси або контамінація	Охолодження до 4 °С; асептичне перенесення осаду; тестування мікробіологічної чистоти

	г/л			
Ліофілізація	Температура: -50 °С; тиск: 0.1 мбар; тривалість: 24–48 год; вологість: <3%; концентрація: $\geq 10^{10}$ КУО/г	Вологість: <3%; КУО: $\geq 10^{10}$ /г	КТ6: Втрата життєздатності пробіотиків через вологість	Додавання кріопротекторів (трегалоза 10%, лактоза 5%); контроль вологості (ДСТУ ISO 14871:2018); підрахунок КУО
Змішування гелевої основи пасти	Температура: 40–60 °С; вакуум: 0.8 бар; швидкість мішалки: 100–200 об/хв; рН: 5.5–6.0; в'язкість: 10,000–20,000 мПа·с	рН: 5.5–6.0; в'язкість: 10,000–20,000 мПа·с	КТ7: Розшарування гелю через неправильну в'язкість	Вимірювання в'язкості реометром; контроль рН; регуляція Na-КМЦ
Додавання активних компонентів	Температура: 20–25 °С; швидкість мішалки: 100–150 об/хв; концентрація пробіотиків: $\geq 10^9$ КУО/г	Концентрація пробіотиків: $\geq 10^9$ КУО/г; однорідність	КТ8: Деградація пробіотиків через температуру	Змішування при 20–22 °С; асептичне введення біомаси; перевірка КУО
Гомогенізація пасти	Швидкість: 3,000–5,000 об/хв; температура: 20–25 °С; вакуум: 0.9 бар; в'язкість: 50,000–70,000 мПа·с	В'язкість: 50,000–70,000 мПа·с; відсутність бульбашок	КТ9: Наявність бульбашок або неоднорідність	Деаерація під вакуумом; контроль в'язкості; візуальний огляд
Фасування та пакування	Температура: 20–25 °С; вага туби: 97.5 ± 1 г; герметичність туб	Вага: 97.5 ± 1 г; герметичність 100%	КТ10: Негерметичність туб або відхилення ваги	Тестування герметичності (ДСТУ ISO 11683:2018); контроль ваги автоматичними вагами

Контроль виробництва зубної пасти з пробіотиком *Lactobacillus paracasei* охоплює вхідний контроль сировини, моніторинг технологічних параметрів, аналіз проміжної та кінцевої продукції. Критичні точки (КТ1–КТ10) включають контамінацію, відхилення рН, температури, в'язкості, втрату життєздатності пробіотиків і негерметичність упаковки. Заходи контролю, такі як асептичні умови, автоматизована регуляція, мікробіологічні тести та перевірка герметичності, забезпечують відповідність продукту стандартам якості та безпеки, гарантуючи його ефективність для догляду за

ротовою порожниною.

3.6 Екологічні аспекти виробництва

Виробництво зубної пасти з пробіотиком *Lactobacillus paracasei* включає виробництво ліофілізованої біомаси (на ділянці ферментації та отримання ліофілізованої біомаси) та зубної пасти (на ділянці м'яких лікарських форм), здійснення процесів в яких можуть впливати на довкілля через використання ресурсів, утворення відходів та енерговитрати. Для забезпечення екологічної безпеки виробництва на підприємстві застосовуються принципи сталого розвитку, мінімізації відходів і раціонального використання ресурсів відповідно до стандартів ISO 14001:2015 та вимог природоохоронного законодавства України. У цьому розділі розглянуто основні екологічні аспекти виробництва, включаючи аналіз впливу на довкілля, заходи з управління відходами, енергозбереження та водоспоживання, а також оцінку екологічної безпеки готового продукту.

Аналіз впливу на довкілля

1. Використання ресурсів. При реалізації технології повним біотехнологічним циклом використовуються наступні ресурси: сировина, вода, енергія.

Сировина. Виробництво біомаси потребує значних обсягів MRS-середовища (9105,86 л на 21,14 кг ліофілізованої біомаси), що включає пептон (91,06 кг), глюкозу (182,12 кг), дріжджовий екстракт (45,53 кг) та інші компоненти. Для зубної пасти використовуються гідроксиapatит кальцію (107,85 кг), гліцерин (161,78 кг), сорбітол (161,78 кг) та вода очищена (428,18 кг на 10000 туб по 75 мл). Ці ресурси є відновлюваними (глюкоза, сорбітол) або біосумісними (гідроксиapatит), що знижує екологічне навантаження.

Вода: Загальне водоспоживання становить 9693,83 л (MRS-середовище: 8693,83 л; паста: 428,18 кг; промивка обладнання: близько 500 л).

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		56

Використання дистильованої води та води очищеної забезпечує чистоту, але вимагає енерговитрат на її отримання.

Енергія. Енергоспоживання оцінюється в близько 2500 кВт·год на серію (1000–1500 кВт·год для біомаси; 500–700 кВт·год для пасти), переважно для ферментації, ліофілізації, змішування та фасування.

2. Утворення відходів.

На ділянці ферментації як відходи утворюються супернатант після центрифугування (близько 7000 л) - містить органічні речовини (залишки глюкози, пептону) та молочну кислоту. На ділянці отримання біомаси - відпрацьовані кріопротектори (трегалоза, лактоза) у мінімальних кількостях (3,17 кг). На ділянці виробництва пасти - паста після фасування, дефектні туби та картонні коробки (до 1–2% від 10000 одиниць, 100–200 кг).

Побічні викиди - відсутні значні викиди в атмосферу, оскільки процеси проводяться в закритих системах (ферментери, гомогенізатори).

3. Вплив готового продукту. Зубна паста є біосумісною завдяки натуральним компонентам (*L. paracasei*, гідроксиапатит, ефірна олія м'яти). Пробіотики та молочна кислота не накопичуються в довкіллі, розкладаючись мікроорганізмами. Упаковка (алюмінієво-пластикові туби, картон) підлягає частковій переробці, але пластикова складова може створювати довгострокові відходи.

Заходи з управління відходами

1. Утилізація рідких відходів.

Супернатант - нейтралізація (рН 6.5–7.5 за допомогою NaOH) та скидання в каналізацію після біологічного очищення на очисних спорудах підприємства. Альтернатива - використання супернатанту як добрива після додаткової ферментації (згідно з ДСТУ 7369:2013).

Вода після промивки - повторне використання в технічних цілях (охолодження, промивка) після фільтрації та знезараження.

2. Управління твердими відходами

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		57

Надлишок пасти - використання для лабораторних тестів або утилізація як органічні відходи через компостування (компоненти біорозкладні).

Дефектна упаковка: картон - передача на переробку (вторинна сировина для паперової промисловості), алюмінієво-пластикові туби - сортування та часткова переробка (алюміній), пластик утилізується як тверді побутові відходи.

Відпрацьована сировина - залишки пептону, глюкози передаються на біогазові установки або утилізуються як органічні відходи.

3. Зменшення відходів: оптимізація дозування сировини для зниження надлишків, впровадження автоматизованих систем фасування для скорочення дефектних туб (з 2% до 0.5%), використання рециркуляційних систем для води.

Енергоефективність і зниження вуглецевого сліду

Для підвищення енергоефективності на підприємстві можна запропонувати наступні заходи: енергоефективне обладнання - використання ферментерів та гомогенізаторів з низьким енергоспоживанням (PLC-контроль для оптимізації режимів), ліофільна сушка з рекуперацією тепла для зниження витрат (до 20% економії), альтернативні джерела енергії - впровадження сонячних панелей або біогазу з органічних відходів (супернатанту) для часткового покриття потреб (10–15% енергії).

Вуглецевий слід оцінюється в $\sim 0.5\text{--}0.7$ т CO₂-еквіваленту на серію (2500 кВт·год $\times$ 0,2 кг CO₂/кВт·год). Зменшення досягається через енергоефективність і переробку відходів.

Водозбереження

Для водозбереження запропоновані наступні заходи: рециркуляція води – до 30% води (150–200 л) після промивки обладнання використовується повторно після ультрафільтрації, оптимізація очищення - використання мембранних систем для очищення води (зниження витрат на дистилювання на 15%), контроль витоків - автоматизовані системи моніторингу для запобігання

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		58

вtrat води в реакторах і змішувачах.

Екологічна безпека готового продукту

Запропонований продукт є екологічно безпечним завдяки:

1. Біорозкладності. Компоненти пасти (*L. paracasei*, молочна кислота, сорбітол) розкладаються мікроорганізмами у стічних водах без накопичення, гідроксиапатит – природний мінерал, біосумісний.

2. Відсутності токсичності. Відсутність токсичних речовин (важкі метали, фториди). Як ПАР використовується натрію лауроїл сарказинат, який виробляється з жирних кислот кокосового масла, що робить його натуральним та м'яким.

3. Упаковка. Розробка біорозкладних туб (наприклад, на основі PLA) як перспективний напрям для зниження пластикових відходів.

Відповідність екологічним стандартам

Виробництво відповідає ISO 14001:2015 (екологічний менеджмент) і ДСТУ ISO 22716:2015 (GMP для косметики). Контроль викидів і відходів проводиться відповідно до Закону України "Про охорону навколишнього природного середовища" та ДСТУ 7369:2013 (утилізація відходів). Проводиться регулярний екологічний аудит для оцінки впливу та вдосконалення процесів.

Таким чином, екологічні аспекти виробництва зубної пасти з пробіотиком *Lactobacillus paracasei* включають раціональне використання ресурсів, управління відходами та зниження енергоспоживання. Заходи з утилізації (нейтралізація супернатанту, переробка картону), рециркуляції води (~30%) та енергоефективності (рекуперація тепла) мінімізують вплив на довкілля. Готовий продукт є біосумісним, але потребує вдосконалення упаковки (біорозкладні туби). Виробництво відповідає стандартам ISO 14001:2015, забезпечуючи екологічну безпеку та сталість.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		59

ВИСНОВОК

Організація технологічного процесу виробництва зубної пасти з пробіотиком *Lactobacillus paracasei* повним біотехнологічним циклом на ФК «Здоров'я» є комплексним завданням. У рамках роботи виконано всі поставлені завдання, включаючи характеристику сировини, опис технологічних стадій, розрахунок компонентів, контроль виробництва та оцінку екологічних аспектів. Основні результати та висновки такі:

1. Склад зубної пасти (2% ліофілізованої біомаси *L. paracasei* ($\geq 10^9$ КУО/г), 10% гідроксиапатиту кальцію, 1 % токоферол) забезпечує пробіотичну активність, ремінералізацію емалі та догляд за ротовою порожниною. Допоміжні речовини обґрунтовані таким чином, щоб забезпечувати життєздатність пробіотичних клітин та якість готового продукту.

2. Біологічний об'єкт - *Lactobacillus paracasei* охарактеризовано за морфологічними, мікроскопічними, цитологічними та генетичними властивостями. Оптимальні умови вирощування: MRS-середовище, 37 °С, рН 6,5–6,8, мікроаерофільні умови.

3. Етапи біосинтезу метаболітів (молочна кислота, бактериоцини, екзополісахариди, перекис водню) включають гліколіз, рибосомальний синтез пептидів та полімеризацію. Ці метаболіти пригнічують потенційні патогени ротової порожнини, підтримують мікробіом ротової порожнини та знижують ризик карієсу й гінгівіту.

4. Для серії 10000 туб по 75 мл (загальна вага 975 кг) необхідно 1078,54 кг сировини з урахуванням втрат 2% на п'яти стадіях (підготовка сировини, змішування гелевої основи, додавання активних компонентів, гомогенізація, фасування). Процес забезпечує високі показники якості зубної пасти та стабільність пробіотиків. Процес отримання ліофілізованої біомаси пробіотичної культури включає 6 стадій: приготування середовища,

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
						60
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

підготовка посівного матеріалу, вирощування в інокуляторі та ферментері, концентрування, ліофілізація.

5. На ділянці ферментації підібрано основне обладнання - ферментер (номінальний об'єм 16 м³) та інокулятор (1,0 м³), що відповідають потребам процесу, забезпечуючи мікроаерофільні умови (37 °С, рН 5,5–6,5, 50–100 об/хв).

6. Виявлено 10 критичних точок (КТ1–КТ10), включаючи контамінацію середовища, втрату життєздатності пробіотиків, відхилення рН та негерметичність туб. Контроль забезпечується асептичними умовами, автоматизованим моніторингом (PLC), мікробіологічними тестами та перевіркою фізико-хімічними показниками готового продукту.

7. Виробництво використовує близько 9693,83 л води та 2500 кВт·год енергії на серію. Відходи (близько 7000 л супернатанту, відходи пасти та упаковки) утилізуються шляхом нейтралізації, компостування та переробки. Рециркуляція води (30%) та енергоефективність (рекуперація тепла) знижують вуглецевий слід (0,5–0,7 т CO₂). Продукт є біосумісним, але потребує біорозкладної упаковки.

Таким чином, розроблений технологічний процес забезпечує ефективне виробництво зубної пасти з пробіотиком, що відповідає стандартам ISO 14001:2015 та ДСТУ ISO 22716:2015. Розрахунки сировини, параметрів обладнання, контроль критичних точок та екологічні заходи гарантують якість, безпеку та сталість продукту. Перспективним напрямом є впровадження біорозкладних туб та біогазових установок для подальшого зниження екологічного впливу.

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
						61
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гудзь Н. І. Особливості класифікації та складу зубних паст для щоденного використання. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 32. С. 80–95.
2. Гудзь Н. І., Власенко І. О. Розроблення складу й технології лікувально-профілактичної зубної пасти з антимікробними і дезодоруючими властивостями. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 2. С. 36–47.
3. Зубна паста для дітей Amal` Kids з пробіотиками. *ProbioDay*. URL: <https://surl.li/eoidkr> (дата звернення: 10.05.2025).
4. Зубна паста для дітей Nordics Kids Strawberry Splash зі смаком полуниці та пробіотиком. *Перший стоматологічний магазин з порадами лікарів*. URL: <https://shop.stomatologia.com.ua/product/zubna-pasta-dlja-ditej-nordics-kids-strawberry-splash-zi-smakom-polunici-ta-probiotikom/> (дата звернення: 10.05.2025).
5. Мельник В. С., Горзов Л. Ф., Білищук Л. М. Профілактика стоматологічних захворювань : навч. посіб. Ужгород : Ужгород. нац. ун-т, 2020. 140 с.
6. Процеси, апарати та устаткування біотехнологічних виробництв – 1. Процеси і апарати біотехнологічних виробництв. Практикум : навч. посіб. для здобувачів ступеня бакалавр за спец. 162 «Біотехнології та біоінженерія», освітньої програми «Біотехнології» / уклад.: Л. І. Ружинська та ін. Київ : КПП ім. Ігоря Сікорського, 2023. 66 с.
7. Сидоров Ю. І., Влязло Р. Й., Новіков В. П. Процеси і апарати мікробіологічної промисловості. Технологічні розрахунки. Приклади і задачі. Львів : Львів. політехніка, 2004. Ч. I : Ферментація. 240 с.
8. Сидоров Ю. І., Влязло Р. Й., Новіков В. П. Процеси і апарати мікробіологічної промисловості. Технологічні розрахунки. Приклади і

					162.01.20.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		62

задачі. Львів : Львів. політехніка, 2004. Ч. II : Обробка культуральних рідин. 296 с.

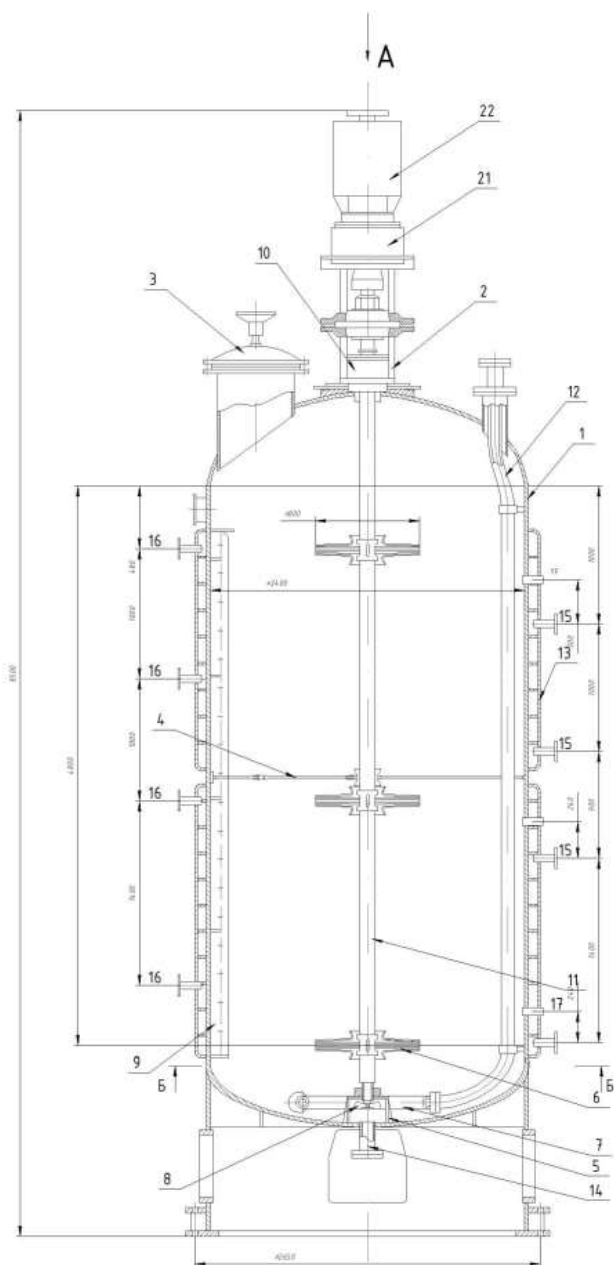
9. Сидоров Ю. І., Влязло Р. Й., Новіков В. П. Процеси і апарати мікробіологічної промисловості. Технологічні розрахунки. Приклади і задачі. Львів : Львів. політехніка, 2004. Ч. III : Основи проектування мікробіологічних виробництв. 252 с.
10. Соловійова А. В. Розробка складу та технології комплексного засобу з пробіотиком для лікування дерматологічних захворювань : дис. ... д-ра філософії : 226 Фармація, промислова фармація. Харків, 2022. 207 с.
11. Технологічне обладнання біотехнологічної і фармацевтичної промисловості : підруч. для ВНЗ / М. В. Стасевич та ін. Львів : Новий Світ–2000, 2018. 410 с.
12. Технологія косметичних засобів : підруч. для студентів ВНЗ / О. Г. Башура та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2017. 552 с.
13. Технологія пробіотиків : підручник / С. О. Старовойтова та ін. Київ : НУХТ, 2012. 318 с.
14. BioRepair Зубна паста Peribioma (Перібіома). *Екологік*. URL: <https://ecologic.com.ua/products/biorepair-zubna-pasta-peribioma-peribioma> (дата звернення: 10.05.2025).
15. Clinical Implications of Probiotics in Oral and Periodontal Health: A Comprehensive Review / U. Shirbhate et al. *Cureus*. 2023. Vol. 15(12). P. e51177. DOI: 10.7759/cureus.51177.
16. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Toothpastes Containing Probiotic and Neem as Primary Ingredient on Salivary Streptococcus mutans in Melmaruvathur Population: An In Vivo Study / K. Selvaraj et al. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2020. Vol. 12(1). P. S595–S600. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_209_20.

17. Designs for Health PerioBiotic Silver Toothpaste / Зубна паста з пробіотиком (м'ята). *Prom.ua*. URL: <https://surl.li/vsaygb> (дата звернення: 10.05.2025).
18. Deo P. N., Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J. Oral. Maxillofac Pathol.* 2019. Vol. 23(1). P. 122–128. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.
19. Dronkers T. M. G., Ouwehand A. C., Rijkers G. T. Global analysis of clinical trials with probiotics. *Heliyon*. 2020. Vol. 6(7). P. e04467. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04467.
20. Exopolysaccharide-producing *Lactobacillus paracasei* strains isolated from kefir as starter for functional dairy products / A. A. Bengoa et al. *Front. Microbiol.* 2023. Vol. 14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1110177>.
21. Exploring the potential of probiotics in dentistry: A literature review / S. Castro et al. *Odovtos*. 2024. Vol. 26 (2). P. 59138. DOI: 10.15517/ijds.2024.59138.
22. Ex vivo anti-inflammatory effects of probiotics for periodontal health / T. Schmitter et al. *Journal of Oral Microbiology*. 2018. Vol. 10(1). P. 1502027. DOI: 10.1080/20002297.2018.1502027.
23. Gajdhar S. K., Gajdhar S., Wali O. Diversity of Oral Microflora in Oral and Systemic Diseases: A Brief Review. *International Journal of Medical Research Health Sciences*. 2019. Vol. 8(6). P. 12–16.
24. Heterologous Biosynthesis of Five New Class II Bacteriocins From *Lactobacillus paracasei* CNCM I-5369 With Antagonistic Activity Against Pathogenic *Escherichia coli* Strains / Y. Belguesmia et al. *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01198>.
25. How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: an oral microbiota perspective / S.-C. Luo et al. *NPJ Biofilms and Microbiomes*. 2024. Vol. 10. P. 14. DOI: 10.1038/s41522-024-00488-7.

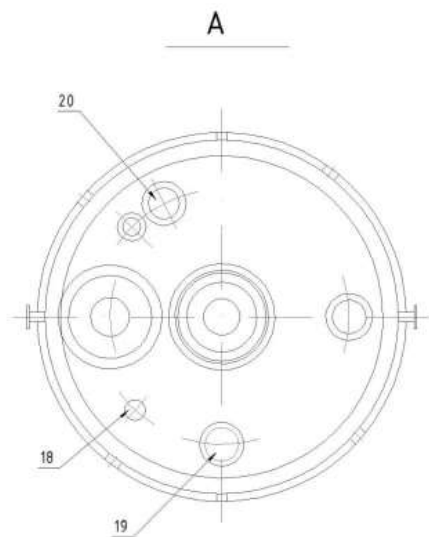
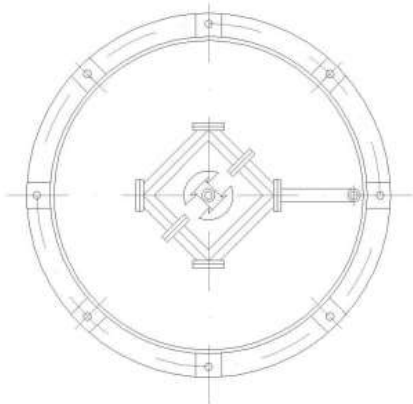
					162.01.20.00 000 ІІЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

26. Oral Microbiome: A Review of Its Impact on Oral and Systemic Health / J. J. Rajasekaran et al. *Microorganisms*. 2024. Vol. 12(9). P. 1797. DOI: 10.3390/microorganisms12091797.
27. Probiotics Toothpaste: Best Guide for New Toothpaste Line. *Cinoll*. URL: <https://www.cinoll.com/blog/probiotics-toothpaste-guide/> (Date of access: 15.05.2025).
28. Probiotic toothpaste – who should use it? A smart choice for gum disease and tooth sensitivity. *Smilesonic*. URL: <https://surl.li/vsaygb> (Date of access: 07.02.2025).
29. Sali S. S., Hale J. D. F., Jain R. A New Frontier in Oral Care: Live Streptococcus salivarius M18 Probiotic Toothpaste. *Appl. Microbiol.* 2025. Vol. 5(1). P. 14. DOI: 10.3390/applmicrobiol5010014.
30. Saiz P., Taveira N., Alves R. Probiotics in Oral Health and Disease: A Systematic Review. *Appl. Sci.* 2021. Vol. 11(17). P. 8070. DOI: 10.3390/app11178070.
31. Zhang Y., Ding Y., Guo Q. Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 806463. DOI: 10.3389/fcimb.2022.806463.

ДОДАТКИ



Б-Б



Перелік складових частин обладнання

Знак	Позначення	Найменування	Кільк.	Примітки
1		Корпус	1	
2		Стійка	1	
3		Лік	1	
4		Лікя протекної опори	1	
5		Кільцевої опори	1	
6		Перетисувальна турбина	1	
7		Бодометр	1	
8		Мікродатчик температури	1	
9		Водостійкий	1	
10		Термометр ухвалення	1	
11		Ват	1	
12		Підтримувач	1	
13		Спиральна обмотка	1	
14		Поперек для входу сировини	1	
15		Поперек для входу охолоджувача	4	
16		Поперек для входу нагріваючого	1	
17		Бодометр для термометра	1	
18		Бодометр для термометра	1	
19		Поперек для входу палива	1	
20		Кольцевий	1	
21		Редуктор	1	
22		Електродвигун	1	

162.01.20.00 000 3B			
Ферментер, 16 м3			
Кількість			
120			
Натріс			
картону 57			
Виробник			
Виробник			