

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ  
НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ЛАКТОБАКТЕРІЙ З ПРЕБІОТИЧНИМ  
КОМПОНЕНТОМ»**

**Виконав** : здобувачка вищої освіти групи БТ622(3,10д)-01  
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія  
освітньої програми Біотехнологія

Хупенія Кристина

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

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

Харків – 2026 рік

## АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі запропоновано організацію виробництва синбіотичної дієтичної добавки на основі пробіотичних штамів *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, *L. acidophilus* PXN® 35<sup>TM</sup> та пребіотика фруктоолігосахаридів. У роботі обґрунтовано склад, описано технологічний процес з урахуванням особливостей культивування пробіотичних штамів та забезпечення їх життєздатності у готовому продукті. Складено біологічну, технологічну та апаратурну схеми виробництва. Обґрунтовано використання ультрафільтраційної установки для концентрування біомаси. Робота складається зі вступу, трьох розділів, графічних матеріалів, висновків, списку літератури з 32 джерел та додатків. Загальний обсяг роботи становить 83 сторінки, містить 9 рисунків, 6 таблиць та 2 креслення формату А1.

*Ключові слова:* пробіотики, пребіотики, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, фруктоолігосахариди, дієтична добавка, ферментація, ультрафільтрація.

## ANNOTATION

The qualification work proposes the organization of production of a synbiotic dietary supplement based on probiotic strains *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, *L. acidophilus* PXN® 35 and prebiotic fructooligosaccharides. The work justifies the composition, describes the technological process, taking into account the peculiarities of cultivating probiotic strains and ensuring their viability in the finished product. A biological, technological and instrumental production scheme is drawn up. The use of an ultrafiltration unit for concentrating biomass is justified. The work consists of an introduction, three chapters, graphical materials, conclusions, a list of references containing 32 sources, and appendices. The total volume of the work is 83 pages and includes 9 figures, 6 tables, and 2 drawings of A1 format.

*Keywords:* probiotics, prebiotics, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, fructooligosaccharides, dietary supplement, fermentation, ultrafiltration.

## ЗМІСТ

Вступ.....	4
1 Аналітичний огляд.....	7
2 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	23
2.1 Характеристика готового продукту.....	23
2.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів .....	25
2.3 Характеристика біологічного об'єкту.....	29
3 Технологічна частина.....	36
3.1 Розрахунок матеріального балансу.....	36
3.2 Розрахунок і вибір технологічного обладнання (із кресленням основного апарату).....	41
3.3 Опис технологічного процесу.....	48
3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання).....	61
3.5 Критичні параметри виробництва.....	70
3.6 Екологічні аспекти виробництва.....	75
Висновок.....	79
Список використаної літератури.....	80
Додатки.....	84

					<i>162.01.08.00 000 ПЗ</i>					
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	Організація виробництва дієтичної добавки на основі комбінації лактобактерій з пребіотичним компонентом  Пояснювальна записка			<i>Літ.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розробив</i>		<i>Хупенія К.Г.</i>						2	83	
<i>Перевірив</i>		<i>Двінських Н.В.</i>								
<i>Н. контр.</i>										
<i>Затвердив</i>		<i>Хохленкова Н.В.</i>						НФаУ Кафедра біотехнології		

## ВСТУП

**Актуальність теми.** У сучасних умовах значна увага приділяється підтриманню нормального стану мікробіоти кишечника людини, оскільки її порушення пов'язують із розвитком захворювань травної системи, зниженням імунітету, алергічними реакціями, метаболічними порушеннями та дисбіотичними станами. Одним із перспективних напрямів профілактики та підтримання здоров'я є застосування пробіотичних мікроорганізмів та пребіотичних компонентів у складі дієтичних добавок. Особливий інтерес викликають синбіотичні композиції, що поєднують пробіотики та пребіотики, оскільки вони забезпечують комплексний позитивний вплив на мікробіоту кишечника та сприяють підвищенню життєздатності корисних бактерій.

На сьогодні ринок дієтичних добавок в Україні активно розвивається, проте значна частина пробіотичних препаратів та синбіотиків представлена імпортною продукцією, яка має високу вартість для українського споживача. У зв'язку з цим актуальним є створення та організація виробництва вітчизняних дієтичних добавок на основі сучасних пробіотичних штамів та пребіотичних компонентів, які відповідатимуть вимогам якості, безпечності та ефективності, сприятимуть розширенню асортименту вітчизняного сектора пробіотичних засобів.

**Мета роботи** полягає в організації виробництва дієтичної добавки на основі комбінації пробіотичних штамів *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, *Lactobacillus acidophilus* PXN® 35 та пребіотичного компонента фруктоолігосахаридів для отримання сучасного синбіотичного продукту високої якості.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

- проаналізувати сучасні літературні джерела щодо ролі мікробіоти кишечника у підтриманні здоров'я людини;

									Арк.
									4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				

- здійснити огляд сучасних пробіотичних та пребіотичних компонентів, які використовуються у складі дієтичних добавок;
- охарактеризувати пробіотичні штами *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 та *Lactobacillus acidophilus* PXN® 35;
- дослідити властивості фруктоолігосахаридів як пребіотичного компонента;
- проаналізувати особливості культивування пробіотичних мікроорганізмів;
- розглянути технологічні етапи виробництва синбіотичних дієтичних добавок;
- запропонувати технологічну схему виробництва дієтичної добавки;
- провести підбір технологічного обладнання для організації виробництва, скласти апаратурну схему;
- виконати технологічні розрахунки виробничого процесу;
- проаналізувати екологічні аспекти виробництва пробіотичних дієтичних добавок.

**Об'єктом роботи** є дієтична добавка на основі комбінації пробіотичних штамів *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, *Lactobacillus acidophilus* PXN® 35 та фруктоолігосахаридів.

**Предметом роботи** є технологія виробництва синбіотичної дієтичної добавки, пробіотичні мікроорганізми роду *Lactobacillus*, пребіотичні компоненти, технологічне обладнання та організація виробничого процесу.

У роботі були застосовані такі *методи*: аналіз наукових джерел, порівняльний аналіз, скринінг і систематизація даних, виконання технологічних розрахунків, а також графічне моделювання та оформлення технологічних схем.

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведений аналіз сучасного ринку пробіотичних та синбіотичних дієтичних добавок показав актуальність створення доступної вітчизняної продукції на основі ефективних пробіотичних штамів та пребіотичних компонентів.

										Арк.
										5
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ					

Використання комбінації *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, *L. acidophilus* PXN® 35 і фруктоолігосахаридів дозволяє отримати синбіотичний продукт із високим функціональним потенціалом.

Аналіз технологічних особливостей культивування пробіотичних мікроорганізмів та виробничого процесу дозволив розробити підхід до організації виробництва дієтичної добавки, який може бути впроваджений на вітчизняних біотехнологічних або фармацевтичних підприємствах. Це сприятиме розширенню асортименту українських пробіотичних продуктів та підвищенню доступності сучасних синбіотичних добавок для населення.

За темою роботи опубліковано тези:

1. Хупенія К. Г., Синбіотична формула на основі штамів *L. rhamnosus* GG та *L. acidophilus* / Хупенія К. Г., Двінських Н. В. // Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: мат. VI міжнар. наук.-практ. конф. (27 березня 2026 р., м. Харків). –Х. : НФаУ, 2026. – С. 403-404.

2. Хупенія К. Г., Обґрунтування вибору пребіотичного компонента для синбіотичної дієтичної добавки на основі лактобактерій / Хупенія К. Г., наук. кер.: Двінських Н. В. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: мат. XXXII міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (15-17 квітня 2026 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2026. – С. 171-172.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		6

# 1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

## 1.1. Сучасні уявлення про мікробіоту людини та її роль у здоров'ї

Мікробіота людини являє собою складну екологічну систему, що включає сукупність мікроорганізмів, які населяють різні біотопи організму, зокрема шкіру, слизові оболонки та шлунково-кишковий тракт. Найбільш чисельною та метаболічно активною є кишкова мікробіота, яка містить трильйони клітин бактерій, архей, вірусів та еукаріотичних мікроорганізмів. У сучасній біомедичній науці мікробіота розглядається як окремий функціональний орган, що бере участь у регуляції численних фізіологічних процесів організму людини. Завдяки розвитку методів секвенування нового покоління було встановлено, що склад мікробіоти характеризується значною індивідуальною варіабельністю та залежить від генетичних, екологічних і харчових факторів, що визначає її важливу роль у підтриманні гомеостазу.

Формування мікробіоти починається ще в перинатальному періоді та активно продовжується у перші роки життя. Встановлено, що спосіб народження, тип вигодовування та ранній вплив антибіотиків істотно впливають на формування мікробного складу кишечника. Зокрема, при природних пологах новонароджений отримує мікрофлору матері, представлену переважно лактобактеріями, тоді як при кесаревому розтині домінують мікроорганізми з навколишнього середовища. Грудне вигодовування сприяє розвитку біфідобактерій завдяки наявності олігосахаридів грудного молока, які виступають природними пребіотиками, що селективно стимулюють ріст корисної мікрофлори [1, 5, 16, 18].

У дорослому віці мікробіота характеризується відносною стабільністю, однак її склад може змінюватися під впливом різних факторів, таких як раціон харчування, спосіб життя, стрес та застосування лікарських засобів. Основними представниками кишкової мікробіоти є бактерії типів *Firmicutes*

									Арк.
									7
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				

та *Bacteroidetes*, співвідношення яких розглядається як важливий показник метаболічного стану організму. Зміни у цьому співвідношенні можуть бути пов'язані з розвитком метаболічних порушень, включаючи ожиріння та цукровий діабет другого типу [1, 5, 16, 18].

Однією з ключових функцій кишкової мікробіоти є метаболічна активність, яка полягає у здатності мікроорганізмів ферментувати недоступні для травлення компоненти їжі, зокрема харчові волокна. У результаті цієї ферментації утворюються коротколанцюгові жирні кислоти, такі як ацетат, пропіонат і бутират, які виконують важливу роль у підтриманні енергетичного обміну клітин кишечника та регуляції метаболічних процесів в організмі. Крім того, мікробіота бере участь у синтезі вітамінів та біологічно активних сполук, що підкреслює її значення як метаболічного органу [4, 16-19].

Імуномодуюча функція мікробіоти є надзвичайно важливою для підтримання імунного гомеостазу. Мікроорганізми взаємодіють із клітинами імунної системи через спеціалізовані рецептори, що забезпечує формування адекватної імунної відповіді та розвиток імунної толерантності. Нормальна мікробіота сприяє запобіганню розвитку надмірних запальних реакцій, тоді як її порушення може призводити до розвитку аутоімунних та алергічних захворювань [4, 16-19].

Важливою функцією мікробіоти є забезпечення колонізаційної резистентності, яка полягає у здатності нормальної мікрофлори перешкоджати заселенню патогенних мікроорганізмів. Це досягається шляхом конкуренції за поживні речовини, адгезійні рецептори та за рахунок продукції антимікробних речовин. Таким чином, мікробіота виконує захисну функцію, що є важливим компонентом неспецифічного імунітету [17, 23, 24].

У сучасних дослідженнях значну увагу приділяють взаємодії між кишковою мікробіотою та центральною нервовою системою, яка реалізується через вісь «кишечник–мозок». Мікроорганізми здатні синтезувати нейромедіатори та інші сигнальні молекули, що впливають на

									Арк.
									8
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				

функціонування нервової системи. Цей взаємозв'язок відкриває нові перспективи у вивченні патогенезу психоневрологічних розладів та розробці нових терапевтичних підходів [22].

Мікробіота також відіграє важливу роль у регуляції метаболічних процесів організму, зокрема у контролі маси тіла, метаболізмі глюкози та ліпідів. Порушення складу мікробіоти може призводити до розвитку інсулінорезистентності та інших метаболічних порушень. Сучасні дослідження підтверджують, що зміни у мікробному складі кишечника можуть впливати на енергетичний баланс організму та сприяти розвитку ожиріння [4, 16-19].

Порушення нормального складу мікробіоти, відоме як дисбіоз, є важливим фактором розвитку багатьох захворювань. Дисбіоз характеризується зниженням біорізноманіття мікроорганізмів, збільшенням кількості умовно-патогенних бактерій та порушенням бар'єрної функції кишечника. Це може призводити до розвитку хронічних запальних процесів та погіршення загального стану організму [4, 16-19].

З огляду на важливу роль мікробіоти у підтриманні здоров'я, актуальним є пошук ефективних методів її корекції. Одним із найбільш перспективних напрямів є використання пробіотиків, пребіотиків та синбіотиків, які дозволяють модулювати склад мікробіоти, відновлювати її функціональну активність та запобігати розвитку дисбіозу. Такий підхід широко застосовується у сучасній фармацевтичній практиці та є основою для створення дієтичних добавок нового покоління [1, 4-6, 9, 16].

Таким чином, мікробіота людини є складною та динамічною системою, яка відіграє ключову роль у підтриманні гомеостазу організму. Її функції охоплюють метаболічні, імунні та захисні процеси, а порушення її складу пов'язане з розвитком широкого спектра захворювань. Сучасні наукові дослідження підтверджують необхідність подальшого вивчення мікробіоти та розробки ефективних підходів до її корекції, що має важливе значення для біотехнології та фармації.

										Арк.
										9
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ					

## 1.2. Пробиотики: визначення, властивості та механізми дії

Пробиотики є одним із найбільш досліджуваних напрямів сучасної біотехнології та фармації, що пов'язано з їх значною роллю у підтриманні здоров'я людини та профілактиці різних захворювань. Відповідно до сучасного визначення, пробиотики - це живі мікроорганізми, які при введенні у достатній кількості чинять позитивний вплив на здоров'я господаря. Основними представниками пробіотичних мікроорганізмів є бактерії родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, а також деякі види дріжджів, зокрема *Saccharomyces boulardii* [7, 8, 21].

Важливою особливістю пробіотиків є те, що їх ефективність має штам-специфічний характер, тобто різні штами одного виду можуть проявляти різні біологічні властивості. Саме тому при розробці пробіотичних препаратів велике значення має правильний вибір штаму, який повинен мати доведену безпечність і ефективність. Крім того, пробіотичні мікроорганізми повинні зберігати свою життєздатність протягом усього терміну зберігання препарату, що є важливою технологічною задачею при їх виробництві.

Однією з ключових вимог до пробіотиків є їх здатність виживати у складних умовах шлунково-кишкового тракту. Мікроорганізми повинні бути стійкими до дії шлункового соку, жовчних кислот та ферментів травної системи. Крім того, важливим є їх здатність адгезувати до епітелію кишечника, що забезпечує його колонізацію та триваліший вплив на організм господаря. Ці властивості визначають біологічну ефективність пробіотиків та їх здатність реалізовувати свої функції в організмі [1, 4, 16, 18].

Механізми дії пробіотиків є багатокомпонентними та включають як прямі, так і опосередковані ефекти. Одним із основних механізмів є конкурентне витіснення патогенних мікроорганізмів. Пробиотики конкурують з патогенами за поживні речовини та місця прикріплення до слизової оболонки кишечника, що знижує можливість колонізації патогенними бактеріями. Крім того, пробіотичні мікроорганізми здатні

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		10

синтезувати антимікробні речовини, такі як органічні кислоти, перекис водню та бактеріоцини, що додатково пригнічує ріст патогенів [1, 4, 23].

Важливим аспектом дії пробіотиків є їх вплив на імунну систему. Вони здатні модулювати імунну відповідь шляхом взаємодії з клітинами імунної системи, що призводить до активації макрофагів, підвищення продукції імуноглобулінів, зокрема IgA, а також регуляції синтезу цитокінів. Завдяки цьому пробіотики можуть як стимулювати імунну відповідь, так і знижувати надмірні запальні реакції, що є особливо важливим при лікуванні алергічних та аутоімунних захворювань [1, 4, 16].

Метаболічна активність пробіотиків також відіграє важливу роль у їх терапевтичному ефекті. Вони беруть участь у ферментації вуглеводів з утворенням коротколанцюгових жирних кислот, які мають протизапальні властивості та сприяють підтриманню цілісності кишкового бар'єру. Крім того, пробіотики можуть впливати на метаболізм жовчних кислот, холестерину та інших біологічно активних речовин, що робить їх перспективними для застосування у профілактиці метаболічних захворювань.

Окрему увагу приділяють впливу пробіотиків на бар'єрну функцію кишечника. Встановлено, що вони сприяють зміцненню міжклітинних контактів епітелію, зменшуючи проникність кишкової стінки. Це має велике значення для запобігання проникненню токсинів та патогенів у системний кровотік, що є важливим фактором у профілактиці запальних та інфекційних захворювань [1, 16].

У сучасних дослідженнях також розглядається вплив пробіотиків на вісь «кишечник-мозок». Було встановлено, що пробіотичні мікроорганізми здатні впливати на функціонування центральної нервової системи через синтез нейромедіаторів та регуляцію імунних і ендокринних процесів. Це відкриває перспективи для використання пробіотиків у лікуванні психоемоційних розладів, таких як тривожність і депресія [22].

Класифікація пробіотиків може здійснюватися за різними ознаками, зокрема за складом. Виділяють монокомпонентні препарати, що містять один

										Арк.
										11
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ					

штам мікроорганізмів, та мультикомпонентні, які включають декілька штамів або видів бактерій. Останні вважаються більш ефективними, оскільки забезпечують ширший спектр дії та потенційно більш виражений терапевтичний ефект. Також існують препарати, що містять пробіотики у поєднанні з пребіотиками - так звані синбіотики [4, 6, 7, 8, 16, 17].

Таким чином, пробіотики є перспективним напрямом сучасної біотехнології, що поєднує фундаментальні знання про мікробіоту з практичними аспектами створення ефективних лікарських засобів та дієтичних добавок. Їх багатфакторний механізм дії, висока біологічна активність та широкий спектр застосування обумовлюють актуальність подальших досліджень у цій галузі.

### 1.3. Пребіотики: визначення, класифікація та функціональні властивості

Пребіотики є важливим компонентом сучасних підходів до корекції кишкової мікробіоти та широко застосовуються у складі дієтичних добавок і функціональних продуктів. Пребіотики - це субстрати, які селективно використовуються мікроорганізмами господаря та сприяють покращенню його здоров'я. На відміну від пробіотиків, пребіотики не містять живих мікроорганізмів, а являють собою хімічні сполуки, переважно вуглеводної природи, які стимулюють ріст і метаболічну активність корисної мікрофлори кишечника [7, 16, 17].

Однією з основних характеристик пребіотиків є їхня стійкість до дії травних ферментів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Це забезпечує їх надходження у товстий кишечник у незміненому вигляді, де вони стають субстратом для ферментації кишковими мікроорганізмами. У процесі ферментації утворюються коротколанцюгові жирні кислоти, які мають важливе значення для підтримання функціонального стану кишечника та регуляції метаболічних процесів.

										162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							12

До найбільш поширених пребіотиків належать інулін, фруктоолігосахариди, галактоолігосахариди, а також інші недигестовані олігосахариди та харчові волокна [17].

Класифікація пребіотиків може здійснюватися за різними критеріями, зокрема за хімічною структурою, ступенем полімеризації та походженням.

За хімічною природою виділяють олігосахариди, полісахариди та харчові волокна.

За походженням пребіотики можуть бути природними, отриманими з рослинної сировини, або синтетичними, отриманими шляхом ферментативного або хімічного синтезу.

Така різноманітність дозволяє підбирати оптимальні пребіотичні компоненти для створення комбінованих препаратів [7, 16, 17].

Функціональні властивості пребіотиків пов'язані з їх здатністю селективно стимулювати ріст корисних мікроорганізмів, зокрема представників родів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*. Це призводить до зміни складу мікробіоти у бік домінування корисних бактерій, що позитивно впливає на загальний стан організму. Крім того, пребіотики сприяють зниженню рН у товстому кишечнику за рахунок утворення органічних кислот, що створює несприятливі умови для розвитку патогенних мікроорганізмів [17].

Важливим аспектом дії пребіотиків є їх вплив на метаболічні процеси організму. Утворені в процесі ферментації коротколанцюгові жирні кислоти виконують роль сигнальних молекул, які беруть участь у регуляції обміну речовин, зокрема глюкози та ліпідів. Бутират, один із основних метаболітів, є важливим джерелом енергії для клітин кишечника та має протизапальні властивості.

Пребіотики також впливають на імунну систему, сприяючи підвищенню імунної відповіді та зниженню рівня запалення. Вони можуть стимулювати продукцію імуноглобулінів та регулювати синтез цитокінів, що забезпечує їх імуномодулюючий ефект. Цей механізм є особливо важливим

									Арк.
									13
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				

при застосуванні пребіотиків у профілактиці інфекційних та алергічних захворювань [17].

У сучасній науці велика увага приділяється взаємодії пребіотиків і пробіотиків, що реалізується у складі синбіотиків. Поєднання цих компонентів забезпечує синергічний ефект, оскільки пребіотики створюють сприятливі умови для росту введених пробіотичних мікроорганізмів. Це дозволяє підвищити ефективність терапії та забезпечити більш тривалий ефект.

Важливим напрямом є використання пребіотиків у складі дієтичних добавок та функціональних продуктів харчування. Вони широко застосовуються у виробництві молочних продуктів, напоїв, дитячого харчування та фармацевтичних препаратів. Завдяки своїм властивостям пребіотики можуть використовуватися як інгредієнти для створення продуктів із підвищеною біологічною цінністю [19, 21].

Окрему увагу приділяють технологічним аспектам отримання пребіотиків. Вони можуть бути отримані шляхом екстракції з рослинної сировини або шляхом ферментативного синтезу з використанням спеціалізованих ферментів. Сучасні біотехнологічні підходи дозволяють отримувати пребіотики з високою чистотою та заданими властивостями, що є важливим для їх використання у фармацевтичній промисловості.

Таким чином, пребіотики є важливим компонентом сучасних біотехнологічних продуктів, що забезпечують селективну стимуляцію корисної мікробіоти та сприяють покращенню здоров'я людини. Їх широкий спектр функціональних властивостей, безпечність та можливість комбінування з пробіотиками обумовлюють їх активне використання у фармації та харчовій промисловості [7].

#### 1.4. Пробиотичні препарати фармацевтичної компанії «Фармак»

Фармацевтична компанія Фармак є одним із провідних виробників лікарських засобів в Україні та займає лідируючі позиції на національному

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

162.01.08.00 000 ПЗ

фармацевтичному ринку. Портфель компанії налічує понад 400 найменувань препаратів, що охоплюють різні терапевтичні напрями, включаючи кардіологію, ендокринологію, гастроентерологію та неврологію [9].

У контексті засобів для корекції кишкової мікробіоти компанія «Фармак» представлена обмеженою кількістю продуктів, які належать переважно до категорії дієтичних добавок. На відміну від спеціалізованих біотехнологічних компаній, що займаються виробництвом пробіотичних препаратів, «Фармак» орієнтується на комбіновані засоби, які поєднують пробіотичні культури з іншими функціональними компонентами.

Одним із найбільш відомих продуктів компанії у даному сегменті є препарат «Лактіале», який містить комплекс пробіотичних мікроорганізмів та застосовується для нормалізації кишкової мікрофлори. Цей препарат представлений у формі капсул і широко використовується при дисбіотичних порушеннях, у тому числі після антибіотикотерапії [25].

Крім того, у портфелі компанії представлені комбіновані продукти, зокрема синбіотики, які містять як пробіотичні культури, так і пребіотичні компоненти. Прикладом є засоби типу «Лактіале Синбіотик» або «Лактіале Мульти», які спрямовані на комплексну підтримку кишкової мікробіоти та імунної системи.

Особливістю пробіотичних продуктів компанії «Фармак» є використання мультиштамових композицій, що включають представників родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Такі комбінації дозволяють забезпечити більш широкий спектр дії, включаючи нормалізацію травлення, покращення бар'єрної функції кишечника та імуномодулюючий ефект.

Важливим аспектом є те, що більшість пробіотичних продуктів компанії відносяться до дієтичних добавок, а не до лікарських засобів, що визначає особливості їх реєстрації, контролю якості та застосування. Це також обумовлює необхідність подальших досліджень щодо їх ефективності та безпечності відповідно до міжнародних стандартів.

									Арк.
									15
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				

## 1.5 Пребіотичні компоненти дієтичних добавок

Як пребіотичні компоненти в дієтичних добавках використовують неперетравлювані харчові волокна (вуглеводи), які є поживними речовинами для пробіотичної мікрофлори, стимулюють її ріст та активність.

До найбільш поширених пребіотиків у складі дієтичних добавок відносяться [8, 17, 21]:

- *фруктоолігосахариди*, які допомагають стимулювати ріст біфідобактерій;
- *галактоолігосахариди*, які здатні проходити через верхні відділи травного тракту неперетравленими;
- *інулін*, який є природним полісахаридом, що міститься у рослинній сировині;
- *ксилолігосахариди*, що складаються з декількох молекул ксилози, з'єднаних глікозидними зв'язками, мають високу біодоступність, стимулюють ріст пробіотичних бактерій, особливо видів *Bifidobacterium*, ефективні навіть у малих дозах;
- *ізомальто-олігосахариди*, які є продуктом ферментації крохмалю;
- *лактuloза*, яка є синтетичним дисахаридом;
- *полідекстроза*, яка є низькокалорійним низькомолекулярним полісахаридом, синтезованим з глюкози, містить глюкозу, сорбіт та кислоти (лимонну чи фосфорну).

### Інулін

Інулін - це природний розчинний полісахарид (фруктан), що складається з ланцюгів залишків фруктози, з'єднаних  $\beta$ -(2 $\rightarrow$ 1)-глікозидними зв'язками, зазвичай з кінцевим залишком глюкози на відновлювальному кінці молекули. Він екстрагується з рослинних джерел, таких як цикорій, топінамбур, агава, часник і інші. Структурну формулу інуліну наведено на рис. 1.1.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		16





- лактулоза може використовуватися не лише як пребіотичний компонент, а й як терапевтичний засіб при деяких розладах кишечника.

Структуру лактулози наведено на рис. 1.3.

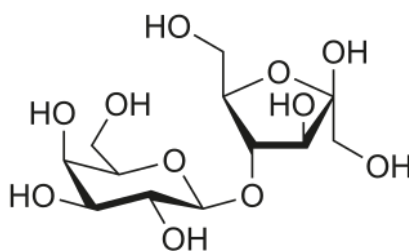


Рис. 1.3 - Структура лактулози [27]

Усі три компоненти: інулін, фруктоолігосахариди та лактулоза є ефективними пребіотиками, що сприяють формуванню здорової мікрофлори кишечника та підтримці травної, імунної й метаболічної функції організму. Їх поєднання з лактобактеріями в дієтичних добавках створює синергетичний ефект у підтримці балансу мікробіоти й загального здоров'я споживача.

#### 1.6. Лікарські форми дієтичних добавок

Дієтичні добавки на основі пробіотиків і синбіотиків представлені на фармацевтичному ринку у широкому спектрі лікарських форм, що обумовлено необхідністю забезпечення стабільності життєздатних мікроорганізмів, зручності застосування та ефективної доставки активних компонентів до місця дії. Вибір форми випуску є одним із ключових факторів, який впливає на біодоступність пробіотичних штамів та їх терапевтичну ефективність [11, 13, 15, 19].

Найбільш поширеними формами випуску пробіотичних дієтичних добавок є тверді лікарські форми, зокрема капсули, таблетки та порошки. Капсульовані форми є одними з найбільш ефективних, оскільки забезпечують захист пробіотичних мікроорганізмів від дії кислого середовища шлунка. Часто використовуються желатинові або рослинні капсули, а також капсули з кишковорозчинним покриттям, що дозволяє доставити бактерії безпосередньо до кишечника [11, 15, 25].

									Арк.
									19
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				

Порошкові форми широко застосовуються у виробництві пробіотичних препаратів завдяки простоті технології та можливості точного дозування. Вони можуть використовуватися як самостійно, так і у складі саше для розчинення у воді або інших рідинах. Така форма є зручною для дітей та осіб, які мають труднощі з ковтанням капсул. Однак порошки потребують ретельного контролю умов зберігання для забезпечення стабільності пробіотичних культур.

Рідкі форми, включаючи суспензії та розчини, забезпечують швидку дію, однак мають обмежений термін придатності через високу чутливість мікроорганізмів до факторів зовнішнього середовища. Для підвищення стабільності у таких препаратах застосовують спеціальні технології, зокрема мікрокапсулювання та використання стабілізаторів.

Сучасні тенденції у розробці пробіотичних добавок включають використання інноваційних форм, таких як жувальні таблетки, пастилки, гелі та функціональні харчові продукти. Особливу увагу приділяють технологіям мікроінкапсуляції, які дозволяють захистити пробіотичні клітини від несприятливих умов і забезпечити їх контрольоване вивільнення у кишечнику. Це значно підвищує ефективність пробіотичних препаратів.

## 1.6 Культивування пробіотичних штамів та етапи технологічного процесу.

Культивування пробіотичних мікроорганізмів є ключовим етапом у виробництві дієтичних добавок, оскільки від умов вирощування залежить життєздатність, біологічна активність і стабільність кінцевого продукту. Основними об'єктами культивування є бактерії родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, які потребують специфічних умов для росту та розвитку [12, 15, 24].

Процес культивування зазвичай здійснюється у спеціальних живильних середовищах, які містять джерела вуглецю, азоту, вітамінів та мінеральних речовин. Найбільш поширеним є середовище MRS (de Man, Rogosa, Sharpe),

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		20

яке оптимізоване для росту молочнокислих бактерій. Воно забезпечує необхідні умови для активного розмноження клітин і накопичення біомаси.

Культивування пробіотичних штамів проводиться з дотриманням контрольованих параметрів, таких як температура, рН середовища, аерація та тривалість ферментації. Оптимальна температура для більшості лактобактерій становить 35-37 °С, а значення рН підтримується на рівні 5,5-6,5. Контроль цих параметрів є необхідним для забезпечення максимального росту культури та збереження її функціональних властивостей [12, 15, 24].

Технологічний процес виробництва пробіотичних добавок включає декілька основних етапів. Першим етапом є підготовка чистої культури мікроорганізмів, яка здійснюється шляхом багаторазового пересіву на живильних середовищах. Це дозволяє отримати активну та генетично стабільну культуру. Другим етапом є масштабування процесу культивування, яке проводиться у біореакторах. У промислових умовах використовуються ферментери з автоматичним контролем параметрів, що дозволяє забезпечити оптимальні умови для росту мікроорганізмів та отримання високої концентрації клітинної біомаси [12, 15].

Після завершення ферментації проводиться відокремлення біомаси від культуральної рідини, що здійснюється шляхом центрифугування або фільтрації. Отримана біомаса піддається подальшій обробці, зокрема стабілізації, яка є необхідною для збереження життєздатності мікроорганізмів [3, 20, 31].

Одним із найбільш поширених методів стабілізації є ліофілізація (сублімаційне сушіння), яка дозволяє зберегти життєздатність клітин протягом тривалого часу. Під час цього процесу вода видаляється з клітин при низьких температурах, що мінімізує їх пошкодження. Також застосовуються методи розпилювального сушіння, однак вони можуть мати більший вплив на життєздатність мікроорганізмів [31].

Завершальним етапом є формування готового продукту, що включає змішування пробіотичних культур із допоміжними речовинами, такими як

									Арк.
									21
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				

пребіотики, наповнювачі та стабілізатори, а також надання препарату відповідної лікарської форми. На цьому етапі важливо забезпечити рівномірний розподіл мікроорганізмів і збереження їх життєздатності.

### **Висновок до розділу 1:**

У ході аналітичного огляду було проаналізовано сучасні наукові та довідкові джерела щодо особливостей мікробіоти людини, ролі пробіотиків і пребіотиків у підтриманні здоров'я, а також сучасних підходів до створення дієтичних добавок на їх основі. Встановлено, що кишкова мікробіота є складною динамічною системою, яка виконує важливі метаболічні, імунні та захисні функції, а порушення її складу пов'язане з розвитком широкого спектра захворювань. Проаналізовано основні характеристики пробіотиків, їх штам-специфічні властивості та механізми дії, серед яких ключове значення мають антагонізм до патогенних мікроорганізмів, імуномодулююча активність та участь у метаболічних процесах. Встановлено, що ефективність пробіотиків значною мірою залежить від їх життєздатності, здатності до колонізації кишечника та стійкості до факторів шлунково-кишкового тракту. Узагальнено дані щодо пребіотиків як функціональних інгредієнтів, які селективно стимулюють ріст і активність корисної мікрофлори. Показано, що пребіотики відіграють важливу роль у формуванні сприятливого мікробного середовища, беруть участь у регуляції метаболізму та імунної відповіді, а також підсилюють ефективність пробіотиків при їх комбінованому застосуванні. На основі проведеного аналізу зроблено висновок про доцільність розробки дієтичної добавки на основі комбінації лактобактерій з пребіотичним компонентом, що забезпечує синергічний ефект та підвищення ефективності впливу на кишкову мікробіоту.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
						22
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

## 2 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

### 2.1 Характеристика готового продукту

Розроблюваний продукт являє собою дієтичну добавку синбіотичного типу, що містить пробіотичні мікроорганізми та пребіотичний компонент і призначена для нормалізації складу кишкової мікробіоти та підтримання функціонального стану ШКТ. Продукт використовується як додаткове джерело життєздатних пробіотичних бактерій і субстрату для їх росту, що забезпечує комплексний вплив на організм людини.

До складу дієтичної добавки входять пробіотичні мікроорганізми роду *Lactobacillus* у поєднанні з пребіотичним компонентом – фрукто-олігосахаридами. Така комбінація відповідає сучасній концепції синбіотиків, що забезпечує взаємне підсилення дії компонентів: пробіотики нормалізують мікробіоту, а пребіотики стимулюють їх ріст і метаболічну активність.

Основними функціональними властивостями готового продукту є нормалізація кишкової мікрофлори, покращення процесів травлення, підвищення імунної резистентності організму та профілактика дисбіотичних станів. Продукт може застосовуватися після антибіотикотерапії, при функціональних розладах травлення та для підтримання загального стану здоров'я.

Форма випуску: добавка дієтична «Лактіале GG-Плюс», розчин оральний (краплі) по 10 мл у флаконі темного скла з пробкою-крапельницею, по 1 флакону у пачці.

Якість готового продукту визначається рядом показників, серед яких основними є кількість життєздатних пробіотичних клітин (КУО), відсутність патогенних мікроорганізмів, однорідність дозування та стабільність протягом терміну зберігання. Особливе значення має збереження життєздатності пробіотичних штамів, оскільки вони є чутливими до температури, вологості та окиснювальних факторів.

									Арк.
									23
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					



1	2	3	4
<b>Мікробіологічна чистота</b> (ТАМС, ТУМС, патогени)	Ph. Eur. 2.6.12 / 2.6.13 (посів на неспецифічні середовища)	ТАМС $\leq 10^2$ КУО/мл ТУМС $\leq 10^1$ КУО/мл Відсутність <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> у 1 мл	СПЦ Фармак, Ph. Eur. (для оральних ЛВР),
<b>Вміст фруктоолігосахаридів (FOS)</b>	HPLC (за FCC)	300 мг $\pm$ 10 % на заявлену порцію (10 мл)	СПЦ Фармак, FCC (монографія Fructooligosaccharides)
<b>Вміст <math>\alpha</math>-токоферолу (вітамін Е)</b>	HPLC або спектрофотометрія (Ph. Eur.)	0,05–0,1 % (500–1000 мг/кг олії)	СПЦ Фармак, Ph. Eur., ДФУ
<b>Перекисне число олії</b>	Титриметричний метод (Ph. Eur. 2.5.5)	$\leq 10,0$ мекв $O_2$ /кг	СПЦ Фармак, Ph. Eur. (монографія Maize oil, refined)
<b>Кислотне число олії</b>	Титриметричний метод (Ph. Eur. 2.5.1)	$\leq 0,5$ мг КОН/г	СПЦ Фармак, Ph. Eur. (монографія Maize oil, refined)
<b>Густина / в'язкість</b>	Пікнометр або віскозиметр	0,91–0,93 г/см <sup>3</sup> (при 20 °С); в'язкість 30–50 мПа·с	СПЦ Фармак, Ph. Eur. 2.2.5 / 2.2.9, ДФУ
<b>Важкі метали (Pb, Cd, Hg, As)</b>	Атомно-абсорбційна спектрометрія (Ph. Eur. 2.4.27)	Pb $\leq 0,5$ мг/кг; Cd $\leq 0,1$ мг/кг; Hg $\leq 0,1$ мг/кг; As $\leq 0,5$ мг/кг	Гігієнічні вимоги до ДД (Наказ МОЗ), Codex Alimentarius
<b>Вміст води</b> (для захисту бактерій)	Карл Фішер (Ph. Eur. 2.5.32)	$\leq 0,5$ %	Ph. Eur. (для олійних форм)

## 2.2 Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Сировиною для виробництва дієтичної добавки з пробіотично-пребіотичним комплексом є виробничі штами лактобактерій та пребіотичний компонент фруктоолігосахариди. Допоміжні речовини – кукурудзяна олія та антиоксидант вітамін Е ( $\alpha$ -токоферол). Вимоги до якості сировини наведено в табл. 2.2-2.3.

									Арк.
									25
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				

Таблиця 2.2 - Вимоги до якості лактобактерій для виробництва дієтичної добавки-синбіотика

№	Показник якості	Характеристика та вимоги
1	Ідентичність та генетична стабільність штамів (Ph. Eur., специфікація постачальника штамів)	Штами лактобактерій повинні бути точно ідентифіковані (( <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103 та <i>L. acidophilus</i> PXN® 35™) молекулярно-генетично (real-time PCR з видоспецифічними праймерами або 16S rRNA), мати підтверджену безпечність та генетичну стабільність. Не допускається наявність патогенних або умовно-патогенних мікроорганізмів.
2	Життєздатність пробіотичних культур (посів на MRS-агар (Ph. Eur. 2.6.12 + штам-специфічні методи)	Сировина повинна містити гарантовану мінімальну кількість життєздатних клітин (CFU/г), що забезпечує пробіотичний ефект. Контролюється стабільність під час зберігання.

Таблиця 2.3 - Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів, що використовуються при виробництві дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс», розчин оральний

Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
<b>1. Основна сировина:</b>			
Виробничий штам <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103	Паспорт культури, дозвіл до застосування (фірма Valio, Chr. Hansen або ін.)	Ідентифікація штаму (ПЦР або біохімічні та ферментативні тести), морфологія (мікроскопія), кількість життєздатних клітин (КУО), чистота культури (відсутність контамінантів, включаючи перевірку на патогени ( <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , дріжджі/плісняви), виживання в кислому середовищі та жовчі, антагоністична активність, генетична стабільність штаму	Діюча речовина-пробіотик

1	2	3	4
Виробничий штам <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN® 35™	Паспорт культури, дозвіл до застосування (фірма ADM Protexin Ltd)	Ідентифікація штаму (ПЦР або біохімічні та ферментативні тести), морфологія (мікроскопія), кількість життєздатних клітин (КУО), чистота культури (відсутність контамінантів, включаючи перевірку на патогени ( <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , дріжджі/плісняви), виживання в кислому середовищі та жовчі, антагоністична активність, генетична стабільність штаму	Діюча речовина-пробіотик
Фруктоолігосахариди	FCC (Food Chemicals Codex), сертифікат постачальника	Чистота, вміст вологи, важкі метали, аналіз сахаридів (HPLC, ферментативні), стерильність	Діюча речовина-пробіотик
Вітамін Е (α-токоферол)	ЄФ, сертифікат постачальника	Опис (зовнішній вигляд); розчинність; ідентифікація; супутні речовини; кількісний вміст	Допоміжна речовина, антиоксидант
Кукурудзяна олія рафінована	ЄФ, сертифікат постачальника	Опис (зовнішній вигляд); розчинність; ідентифікація; відносна густина; кислотне число; пероксидне число; число омилення; лужні домішки; склад жирних кислот; стероли; вода	Допоміжна речовина, основа
Середовище «MRS Broth»	Фірма Merck (HiMedia або еквівалентна), сертифікат постачальника	Опис (зовнішній вигляд), колір та прозорість готового середовища, рН, культуральна реакція (культуральні характеристики, що спостерігаються після інкубації при температурі 35-37°C протягом 18-24 годин або довше (з 5% CO <sub>2</sub> ))	Для отримання інокуляту
Середовище «Бультон Lactobacillus MRS HiVeg®»	Фірма HiMedia, сертифікат постачальника	Те ж	Для накопичення біомаси

1	2	3	4
<b>2. Допоміжна сировина:</b>			
Вода очищена	ДФУ 2 вид., доп. 2, ст. 129	Опис, нітрати, вміст загального органічного вуглецю або речовини, що окиснюються, питома електропровідність, мікробіологічна чистота	Для санпідготовки обладнання, первинної упаковки
Вода питна	ДСанПіН 2.2.4-171-10	Запах, смак, прозорість, жорсткість, мікробіологічні та хімічні показники безпечності	Для санітарної обробки обладнання
Водню пероксид	ОСТ 301-02-205-99, марка мед. ГОСТ 177-88, змін. №1, №3, ДФУ 2.0, т. 2, 132	Зовнішній вигляд, масова частка пероксиду водню, масова концентрація вільної кислоти (у перерахунку на сірчану кислоту), масова концентрація нелетючого залишку, вміст миш'яку, Мікробіологічна чистота	Для приготування дезінфікуючого розчину
Мийні та дезінфекційні засоби	НТД виробника, дозвіл до застосування	Зовнішній вигляд, концентрація робочих розчинів, ефективність дезінфекції	Для санітарної обробки
Спирт етиловий ректифікований	ДСТУ 4221:2003	Зовнішній вигляд, колір, смак, запах, об'ємна частка етилового спирту	Для санітарної обробки
<b>3. Матеріали:</b>			
Флакон 10 мл з крапельницею та кришкою з контролем першого відкриття	НТД виробника, дозвіл до застосування	Зовнішній вигляд, чистота поверхні, відсутність дефектів	Для упаковки готового продукту
Пачка	СПЦ-ПМ-	Зовнішній вигляд, відповідність макету	Для пакування
Вкладиш	СПЦ-ПМ-	Зовнішній вигляд, відповідність макету	Інформаційний матеріал
Етикетка	ГОСТ 9142-90, ГОСТ 13513-91	Якість друку, відповідність макету, відсутність дефектів	Для маркування продукту

1	2	3	4
<b>4. Проміжні продукти</b>			
Живильні середовища «MRS Broth», «Бульйон Lactobacillus MRS HiVeg®»	Методика міжопераційного контролю	pH, об'єм, стерильність	Стадія 2
Посівний матеріал (інокуляту)	Те ж	Візуальний контроль росту, мікроскопічний контроль морфології та чистоти культур, відсутність росту на неспецифічних середовищах, на MRS-агарі характерні колонії, відсутність бактерій групи кишкової палички, концентрація життєздатних клітин, швидкість кислотоутворення, pH	Стадія 3
Культуральна рідина	Те ж	Чистота культури, зовнішній вигляд КР, концентрація життєздатних клітин	Стадія 4
концентровані суспензії обох штамів	Те ж	Концентрація життєздатних клітин, зовнішній вигляд суспензії, чистота культури, відсутність механічних пошкоджень клітин	Стадія 5
Масляна суспензія	Те ж	Однорідність і стабільність суспензії, концентрація життєздатних клітин, вміст ФОС, $\alpha$ -токоферолу, відсутність грубих механічних домішок	Стадія 6
Флакони з «Лактіале GG-Плюс»	Те ж	Об'єм наповнення, якість укупорки, контроль цілісності	Стадія 7

### 2.3 Характеристика біологічного об'єкту

Біологічним об'єктом дієтичної добавки є пробіотичні мікроорганізми роду *Lactobacillus*, які належать до групи молочнокислих бактерій і займають важливе місце серед представників нормальної мікробіоти людини. Молочнокислі бактерії являють собою велику фізіологічну групу

									Арк.
									29
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				

грампозитивних мікроорганізмів, які об'єднує здатність до ферментації вуглеводів із утворенням молочної кислоти як основного продукту метаболізму. Вони не утворюють спор, як правило є каталаза-негативними та характеризуються різноманітними морфологічними формами - від паличкоподібних до кокоподібних клітин. Молочнокислі бактерії широко поширені у природі та зустрічаються у харчових продуктах, рослинній сировині, а також у різних біотопах організму людини [2, 24].

У складі запропонованої дієтичної добавки використовуються два пробіотичні штами - *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 та *Lactobacillus acidophilus* PXN® 35™, які є добре дослідженими та широко застосовуються у медичній практиці. Штам *L.rhamnosus* GG ATCC 53103 відомий своєю високою адгезивною здатністю, що забезпечує ефективну колонізацію кишечника. Він також характеризується здатністю до утворення біоплівки і продукції антимікробних речовин, що сприяє пригніченню патогенних мікроорганізмів [14].

Штам *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) є одним із найбільш досліджених і широко застосовуваних пробіотичних штамів у світі, який був ізольований у 1983 році дослідниками Sherwood Gorbach та Barry Goldin. Саме їхні ініціали (GG) дали назву цьому штаму. Завдяки значному обсягу клінічних і експериментальних досліджень він вважається «золотим стандартом» серед пробіотиків, що використовується для оцінки ефективності інших штамів

З морфологічної точки зору *L. rhamnosus* GG є грампозитивною паличкоподібною бактерією, яка має розміри приблизно  $0,8-1,0 \times 2-4$  мкм. Клітини можуть розташовуватися поодиноці або утворювати короткі ланцюжки. Вони не утворюють спор і є нерухомими. При мікроскопічному дослідженні клітини мають характерну пряму або злегка зігнуту форму (рис. 2.1). Важливою особливістю є наявність поверхневих білкових структур - пілів, які відіграють ключову роль у процесах адгезії до епітеліальних клітин кишечника [2, 14].

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
						30
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		



Рис 2.1 - *Lactobacillus rhamnosus* GG [14].

При культивуванні на щільних поживних середовищах, зокрема на MRS-агарі, штам утворює колонії середнього розміру (1-3 мм у діаметрі), округлої форми, з рівними краями та гладкою поверхнею. Колонії мають білуватий або кремовий колір, є непрозорими та можуть мати злегка опуклу форму. Консистенція колоній зазвичай м'яка, що пов'язано з продукцією екзополісахаридів. Такі морфологічні характеристики використовуються для ідентифікації штаму в лабораторних умовах [2].

Фізіолого-біохімічні властивості *L. rhamnosus* GG визначають його високу адаптивність та ефективність як пробіотика. Штам є факультативно анаеробним і здатний рости як у присутності, так і за відсутності кисню. Оптимальна температура росту становить 37 °С, що відповідає температурі тіла людини. Він здатний витримувати кисле середовище (рН 2,0-3,0) та дію жовчних кислот, що забезпечує його виживання у шлунково-кишковому тракті. Крім того, штам активно ферментує різні вуглеводи, включаючи глюкозу, лактозу та інші цукри, з утворенням молочної кислоти [14, 24].

Однією з найбільш унікальних властивостей *L. rhamnosus* GG є його висока адгезивна здатність, яка обумовлена наявністю специфічних пілів (SpaСВА-пілі). Ці структури дозволяють бактеріям ефективно прикріплюватися до слизової оболонки кишечника, що сприяє їх тривалому перебуванню в організмі та забезпечує стабільний пробіотичний ефект. Завдяки цьому штам здатний формувати біоплівки, які підвищують його стійкість до несприятливих факторів середовища.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		31

Пробіотичний потенціал *L. rhamnosus* GG реалізується через декілька механізмів. По-перше, він проявляє виражену антагоністичну активність щодо патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Це досягається за рахунок продукції органічних кислот, які знижують рН середовища, а також синтезу бактеріоцинів та інших антимікробних сполук. По-друге, штам здатний конкурувати з патогенами за рецептори адгезії, що перешкоджає їх колонізації [19, 24].

Важливим є імуномодулюючий ефект штаму, який полягає у здатності взаємодіяти з клітинами імунної системи кишечника. *L. rhamnosus* GG стимулює продукцію імуноглобуліну А (IgA), регулює синтез прозапальних і протизапальних цитокінів та сприяє формуванню імунної толерантності. Це робить його ефективним засобом для профілактики та лікування алергічних і запальних захворювань.

Ще одним важливим аспектом є здатність штаму впливати на метаболічні процеси, зокрема на ферментацію вуглеводів із утворенням коротколанцюгових жирних кислот. Ці метаболіти виконують важливу роль у підтриманні енергетичного обміну клітин кишечника та регуляції запальних процесів [17].

Штам *Lactobacillus acidophilus* PXN® 35™ також характеризується високою стійкістю до умов ШКТ та здатністю до активної ферментації вуглеводів. Належить до групи класичних представників молочнокислих бактерій, які є природними мешканцями шлунково-кишкового тракту людини. Вид *L. acidophilus* історично вважається одним із перших пробіотичних мікроорганізмів, що почали активно використовуватися у медицині та харчовій промисловості. Штами цього виду входять до складу багатьох пробіотичних препаратів завдяки своїй безпечності, стабільності та вираженим функціональним властивостям [24, 25].

З морфологічної точки зору *L. acidophilus* PXN® 35™ є грампозитивною паличкоподібною бактерією, клітини якої мають розміри приблизно 0,6-0,9×1,5-3,0 мкм. Вони можуть розташовуватися поодинокі,

									Арк.
									32
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

попарно або утворювати короткі ланцюжки. Бактерії не утворюють спор і є нерухомими. Клітини мають рівну або злегка вигнуту форму, характерну для представників роду *Lactobacillus* (рис. 2.2). Клітинна стінка містить пептидоглікан, що забезпечує механічну міцність і захист від зовнішніх факторів [2].

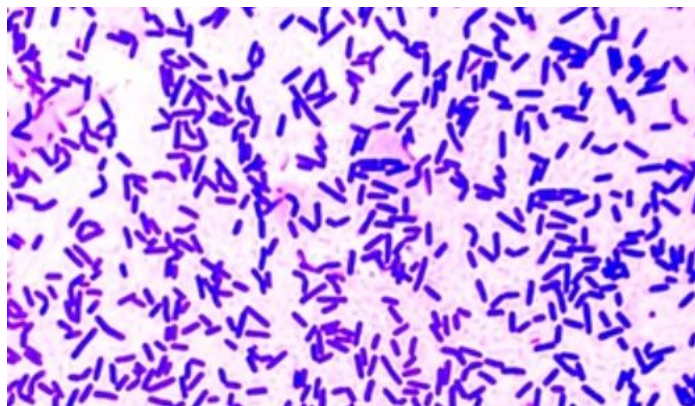


Рис 2.2 - *Lactobacillus acidophilus* під мікроскопом [10].

При культивуванні на стандартних поживних середовищах, зокрема на MRS-агарі, *L. acidophilus* PXN® 35™ утворює колонії невеликого або середнього розміру (1-2 мм у діаметрі), округлої форми, з гладкою поверхнею та рівними краями. Колонії мають кремово-білий колір, можуть бути слабко опуклими та характеризуються щільною консистенцією. У деяких випадках спостерігається утворення слизистого шару, що пов'язано з синтезом екзополісахаридів, які відіграють важливу роль у формуванні біоплівки та підвищенні стійкості бактерій [2, 24].

Фізіолого-біохімічні властивості штаму визначають його високу адаптацію до умов ШКТ. *L. acidophilus* PXN® 35™ є факультативно анаеробним мікроорганізмом, який здатний розвиватися в умовах обмеженого доступу кисню. Оптимальна температура росту становить 35-37 °С. Штам є ацидофільним, тобто добре переносить кисле середовище (рН 2,5-4,0). Крім того, він проявляє стійкість до жовчних кислот, що є важливим фактором для проходження через тонкий кишечник [2, 10, 24].

Метаболічна активність *L. acidophilus* PXN® 35™ пов'язана з його здатністю до гомоферментативного типу бродіння, у процесі якого основним

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		33



відповідає сучасній концепції синбіотиків, які забезпечують комплексний вплив на мікробіоту та сприяють відновленню її нормального стану [17].

**Висновок до розділу 2:**

Розглянуто характеристику готового продукту. Наведено органолептичні та фізико-хімічні показники та особливості зберігання продукту.

Проведено аналіз сировини та матеріалів, що застосовують для отримання продукту. Визначено основні показники якості сировини та матеріалів для забезпечення стабільності виробничого процесу.

Розглянуто характеристику біологічного агента – двох пробіотичних штамів – *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 та *L. acidophilus* PXN® 35™.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		35

## 3 ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

### 3.1 Розрахунок матеріального балансу

Таблиця 3.1 – Матеріальний баланс серії виробництва дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс», розчин оральний по 10 мл у флаконі темного скла з пробкою-крапельницею, по 1 флакону у картонній пачці.

Найменування	Вміст осн. речовини, % Волога, %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм, л	Кількість, шт
		загальна	Основної речовини	Кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
<b>Витрачено на стадії ДР 3. Приготування та стерилізація живильних середовищ</b>						
<i>А. Сировини:</i>						
Середовище «MRS Broth» сухе	52,2 г/л	1,150				
Середовище «Бульйон Lactobacillus MRS HiVeg®» сухе	55,15 г/л	17,483				
Вода очищена		20,850			до 22,0	
		299,517			до 317,0	
<b>Всього:</b>		<b>339,000</b>			<b>339,0</b>	
<b>Отримано на стадії ДР 3</b>						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Середовище «MRS Broth» стерилізоване		20,5			20,5	
Середовище «Бульйон Lactobacillus MRS HiVeg®» стерилізоване		305,0			305,0	

1	2	3	4	5	6	7
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Середовище «MRS Broth»	6%	1,5			1,5	
Середовище «Бульйон Lactobacillus MRS HiVeg®»	3,8%	12,0			12,0	
Всього:		339,000			339,0	
<b>Витрачено на стадії ТП 3. Підготовка посівного матеріалу (інокуляту)</b>						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Середовище «MRS Broth» стерилізоване		20,5			20,5	
<i>А. Сировини:</i>						
Виробничий штам <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103		0,001				
Виробничий штам <i>L. acidophilus</i> PXN® 35™		0,001				
Всього:		20,5			20,5	
<b>Отримано на стадії ТП 3</b>						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Посівний матеріал <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103		10,0			10,0	
Посівний матеріал <i>L. acidophilus</i> PXN® 35™		10,0			10,0	
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Втрати при інокуляції та пересівах		0,3			0,3	
Технологічні (залишки в ємностях, пробовідбір тощо)		0,2			0,2	
Всього:		20,5			20,5	
<b>Витрачено на стадії ТП 4. Роздільна ферментація штамів.</b>						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Живильне середовище		305,0			305,0	
Посівний матеріал <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103		10,0			10,0	
Посівний матеріал <i>L. acidophilus</i> PXN® 35™		10,0			10,0	
Всього:		325,0			325,0	
<b>Отримано на стадії ТП 4</b>						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Культуральна рідина <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103		153,0			153,0	

162.01.08.00 000 ПЗ

Арк.

37



1	2	3	4	5	6	7
<b>Витрачено на стадії ТП 6. Приготування масляної суспензії</b>						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Концентрована суспензія <i>L. rhamnosus GG ATCC 53103</i>		17,000				
Концентрована суспензія <i>L. acidophilus PXN® 35™</i>		17,000				
<i>А. Сировини:</i>						
Фруктоолігосахариди	3%	5,850				
α-Токоферол	0,075%	0,146				
Олія кукурудзяна		155,004				
Всього:	ρ=0,92 г/л	195,000			212,000	
<b>Отримано на стадії ТП 6</b>						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Масляна суспензія «Лактіале GG-Плюс»		191,490			208,184	
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат: 1,8 %</i>						
Технологічні (Залишки на стінках реактора, гомогенізаторі та трубопроводах)		3,510			3,816	
Всього:		195,000			212,000	
<b>Витрачено на стадії ТП 7. Наповнення флаконів та герметизація первинної упаковки</b>						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Масляна суспензія «Лактіале GG-Плюс»	ρ=0,9 2 г/л	191,490			208,184	
<i>В. Матеріалів:</i>						
Флакони						20630
Пробки-крапельниці						20490
Кришки						20450
Етикетки						20390
Всього:		191,490			208,184	81960
<b>Отримано на стадії ТП 7</b>						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Флакони з масляною суспензією «Лактіале GG-Плюс» укупорені, в т.ч.:		186,130			202,310	20231
- масляна суспензія «Лактіале GG-Плюс»		186,130			202,310	
- флакони						20231



### 3.2 Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

Вибір та обґрунтування технологічного обладнання є одним із ключових етапів організації виробництва синбіотичної дієтичної добавки на основі *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* та фруктоолігосахаридів. Правильно підібране обладнання забезпечує стабільність технологічного процесу, підтримання стерильних умов, ефективне культивування пробіотичних штамів та належну якість готового продукту [31].

Для виробництва дієтичної добавки запропоновано використання обладнання, наведеного у специфікації апаратурної схеми. До основних апаратів належать: ваги для дозування компонентів, реактори для приготування живильного середовища, біореактори для культивування пробіотичних штамів, ультрафільтраційна установка, а також машина для фасування та пакування готового продукту.

#### 3.2.1 Ваги електронні КП 1, КП 5.

На дільниці з виробництва дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс» наявні електронні ваги КП 1 марки SW-10 (виробник «CAS Corporation», Південна Корея) з межами зважування 0,1–10 кг та дискретністю 5 г. Дані ваги можуть бути використані для наважок сухої суміші «MRS Broth» (1,150 кг), 0,16 кг  $\alpha$ -токоферолу, 6,36 кг фруктоолігосахаридів.

Для зважування більших кількостей сировини використовуються електронні ваги КП 5 марки ВПД-405Д-60 (виробник «Дніпровес», Україна) з діапазоном зважування 0,4–60 кг та ціною поділу 20 г. Вони можуть бути використані для зважування наважки сухої суміші «Бульйон MRS HiVeg®» в кількості 17,48 кг.

Отже, наявне вагове обладнання дозволяє проводити зважування кожного компонента за одне зважування з достатнім рівнем точності.

#### 3.2.2 Ємності для зважування 3 2, 3 4, 3 19, 3 21.

На виробничій дільниці наявні ємності для зважування 3 2, 3 4, 3 19 та 3 21. Ємності виготовлені з нержавіючої сталі AISI 304 та оснащені герметичними кришками. Місткість ємностей становить 1; 2,5; 10; 20 та 40 л.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
						41
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Ємності використовуються для зважування сухих сумішей живильних середовищ, компонентів дієтичної добавки:  $\alpha$ -токоферолу та фруктоолігосахаридів, а також для їх тимчасового зберігання. Кількість наважок на одну виробничу серію - 4. Загальна кількість ємностей - 6.

Наявна кількість та місткість ємностей є достатньою для забезпечення безперервного технологічного процесу виробництва дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс».

### 3.2.3 Реактори для приготування середовищ Р 3, Р 18

Для приготування живильних середовищ використовуються реактори Р 3 та Р 18 виробництва фірми «Хіммікс» (Україна). Реактори мають робочий об'єм 25 л, оснащені подвійною сорочкою, якірною мішалкою, системою підведення вакууму та тиску, а також тензометричним ваговимірювальним електронним пристроєм.

У реакторі Р 3 проводиться приготування живильного середовища для отримання інокуляту пробіотичних штамів. Кількість середовища на цикл становить 18 л.

Для апаратів періодичної дії кількість апаратів визначали за формулою [30]:

$$N = (M_{зм} \times K_{ц} \times T_{ц}) / V, \text{ де}$$

$N$  — кількість апаратів;  $M_{зм}$  — кількість середовища на зміну, л;  $K_{ц}$  — кількість циклів роботи апарата;  $T_{ц}$  — тривалість циклу, год;  $V$  — робочий об'єм апарата, л.

$$N_{P3} = (18 \times 1 \times 1,5) / 25 = 1,08$$

Отже, продуктивності одного реактора Р 3 достатньо для забезпечення виробничого процесу.

Реактор Р 18 використовується для розчинення  $\alpha$ -токоферолу. Об'єм олії для розчинення становить 10 л.

$$N_{P18} = (10 \times 1 \times 1,0) / 25 = 0,4$$

Продуктивності одного реактора Р 18 також достатньо для виробництва однієї серії продукту.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
						42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Визначення коефіцієнта ефективності використання обладнання проводили за формулою [30]:

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

Кеф.вик — коефіцієнт ефективності використання обладнання;  $T_{\text{ф.р}}$  — фактичний час роботи обладнання, год;  $T_{\text{п.з}}$  — час на підготовчо-завершальні операції, год;  $T_{\text{зм}}$  — тривалість зміни, год.

$$\text{Кеф.вик } P_3 = (1,5 + 2) / 8 = 0,44$$

$$\text{Кеф.вик } P_{18} = (1,0 + 2) / 8 = 0,38$$

Отже, ефективність використання реакторів є достатньою, а наявне обладнання відповідає вимогам технологічного процесу виробництва дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс».

#### 3.2.4. Автоматичні ферментери Р 12, Р 12а.

Для роздільної ферментації використовують ферментери марки ФА-260, робочою ємністю 260 л. За матеріальним балансом в ферментери завантажують по 150 л живильного середовища та 10 л інокуляту, загалом – по 160 л.

Заповнення ферментеру плануємо з урахуванням коефіцієнту заповнення 0,6-0,7. Візьмемо середнє значення:

$$V_{\text{ф}} = V / K_{\text{зап}} = (160) / 0,65 = 246 \text{ л}$$

Використання ферментерів марки ФА-260 відповідає за робочим об'ємом розміру напівпродукту, який потрапляє на завантаження та культивування.

#### 3.2.5 Автоматична лінія розливу та укупорки ГФ 24.

Для наповнення флаконів та герметизації використовують лінію марки Masofar модель LVI 6 з продуктивністю до 6 тис. флаконів/год. За даними матеріального балансу надходить на наповнення 208,184 масляної суспензії «Лактіале GG-Плюс». Об'єм наповнення флаконів - 10 мл. Розрахуємо відповідну теоретичну кількість флаконів:  $208184 / 10 = 20818$  шт.

Для апаратів безперервної дії розраховують кількість одиниць обладнання за формулою [30]:

$$N = M_{\text{зм}} / (T_{\text{еф.р.}} \times t), \text{ де:}$$

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		43

$N$  – кількість ліній, од;  $M_{зм}$  – кількість продукту, що оброблюється на лінії за зміну, шт.;  $T_{ef.p}$  – ефективний час роботи лінії за 8-годинну зміну, год (приймаємо 5);  $m$  – продуктивність лінії, флаконів/год.

$$N = 20818 / (5 \times 6000) = 0,69$$

Отже, достатньо 1 одиниці такої лінії.

Розрахуємо тривалість роботи для лінії розливу та укупорки за формулою [30]:

$$T_p = \frac{G_l}{q} * n$$

де  $T_p$  – час роботи, год.;  $G_l$  – кількість флаконів, що переробляється за цикл, шт;  $q$  – продуктивність лінії, шт/год;  $n$  – число машин або установок.

$$T_p = 20818 / 6000 = 3,5$$

Визначимо коефіцієнт ефективності використання ліній розливу та укупорки  $K_{ef. вик}$  за формулою 3.3 [30]:

$$K_{ef. вик.} = (T_{ф. р.} + T_{п. з.}) / T_{зм} \quad (3.4)$$

Де  $T_{ф. р.}$  – фактичний час роботи обладнання, год;  $T_{п. з.}$  – час на підготовчо-заготівельні операції обладнання (зборка, вихід на режим роботи, розбирання та мийка), год (у середньому 1 – 1,5 год);  $T_{зм}$  – тривалість зміни, год.

$$K_{ef. вик.} = (3,5 + 1,5) / 8 = 0,63$$

Отже, запропонована лінія має продуктивність, відповідну розміру серії.

### 3.2.3. Розрахунок основного апарату – Ультрафільтраційна установка УФ 13.

За проектом передбачається операція концентрування культуральної рідини. Зазвичай використовують центрифугування та ультрафільтрацію. Порівняння цих способів виявило переваги ультрафільтрації: менше травмування та вища виживаність клітин (95-98 % проти 85-92 %), нижчий рівень контамінації закритої системи (центрифуги мають відкриті частини) та енергоспоживання, більш високий рівень автоматизації, нижча потреба в

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		44

обслуговуванні, нижчий відсоток втрат продукту (2-5 % проти 8-15 %). Крім цього, ультрафільтрація забезпечує можливість одночасного очищення (видалення метаболітів).

Запропоновано використання установки для ультрафільтрації моделі ARDLF8-40 з керамічними мембранами [20].

Керамічні мембрани виготовлені з оксиду алюмінію ( $Al_2O_3$ ) з розміром пор 20 нм (0,02 мкм). Вони мають багатшарову структуру з високою механічною міцністю та хімічною стійкістю. Переваги керамічних мембран для концентрування пробіотиків:

- Висока стійкість до забивання (fouling) — добре працюють з в'язкими культуральними рідинами, що містять бактеріальні клітини.
- Відмінна хімічна та термічна стабільність — витримують агресивне СІР-миття (луги, кислоти) і стерилізацію паром до 121 °С.
- Довговічність — термін служби 5–10 років (набагато довше, ніж полімерні мембрани).
- Висока механічна міцність — стійкі до перепадів тиску та гідроударів.
- Мінімальне пошкодження клітин — м'який режим фільтрації сприяє збереженню життєздатності лактобактерій.
- Легкість регенерації — добре відновлюються після промивання.

Технічні характеристики ультрафільтраційної установки моделі ARDLF8-40:

Продуктивність, л/год	80-150
Потужність насоса, кВт.	1,5
Площа теплообмінника, м <sup>2</sup>	0,5
Кількість корпусів, шт.	2
Кількість мембранних модулів, шт.	6
Площа мембрани, м <sup>2</sup> .	0,286
Матеріал мембрани	Кераміка
Робоча температура, °С	5-80





### 3.3 Опис технологічного процесу

Технологічний процес виробництва дієтичної добавки на основі пробіотичних штамів *L. rhamnosus GG* та *L. acidophilus* з пребіотичним компонентом (фруктоолігосахариди) у формі орального розчину включає послідовність взаємопов'язаних стадій, спрямованих на отримання стабільного та якісного продукту:

Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва.

Стадія 2. Приготування та стерилізація живильних середовищ.

Стадія 3. Підготовка посівного матеріалу.

Стадія 4. Роздільна ферментація штамів.

Стадія 5. Концентрування біомаси.

Стадія 6. Приготування масляної суспензії.

Стадія 7. Наповнення флаконів та герметизація первинної упаковки.

Стадія 8. Пакування, маркування та відвантаження готової продукції.

#### **Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва**

Технологічний процес виробництва дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс» проводиться в умовах асептичного виробництва з урахуванням вимог GMP для пробіотичних препаратів. Виробничі приміщення поділені на класи чистоти відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 14644 та GMP [28, 29]:

Клас А — зона наповнення флаконів розчином та укупорки;

Клас В — оточуюче середовище для зони А, приміщення ферментації, підготовки інокуляту;

Клас С — приміщення приготування живильного середовища, зважування, фільтрації;

Клас D — приміщення підготовки первинної упаковки, маркування та пакування.

#### **Операція 1.1. Підготовка повітря.**

У виробничих приміщеннях встановлена система припливно-витяжної вентиляції з чотиріступеневим фільтруванням повітря (фільтри класів G4 +

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		48

F7 + H13/HEPA). У критичних зонах (клас А/В) забезпечується ламінарний потік повітря з кратністю повітрообміну відповідно до класу чистоти. Контролюються параметри: температура (18–22 °С), відносна вологість (45–55 %), перепад тиску між зонами, кількість механічних частинок та мікробна контамінація повітря.

### ***Операція 1.2. Підготовка виробничих приміщень та обладнання.***

Санітарна обробка приміщень і технологічного обладнання здійснюється згідно з СТП «Санітарна підготовка виробництва» та відповідними стандартними операційними процедурами (СОП).

Проводиться щоденне та генеральне прибирання з використанням миючих і дезінфікуючих засобів, дозволених до застосування на фармацевтичних підприємствах. Після миття та дезінфекції поверхні опромінюються бактерицидними лампами.

Обладнання, яке безпосередньо контактує з продуктом (біореактори, гомогенізатори, лінія наповнення флаконів та укупорки, фільтротримачі тощо), піддається миттю, дезінфекції та стерилізації (автоклавування або обробка гострою парою). Після підготовки приміщенням та обладнанню присвоюється статус «Чисто»/«Готове до роботи» (зелена етикетка) з обов'язковим зазначенням дати, часу та ПІБ відповідальної особи.

### ***Операція 1.3. Підготовка персоналу до роботи.***

Персонал, допущений до роботи в чистих приміщеннях, проходить спеціальне навчання, медичний огляд та інструктаж. Перед входом у чисту зону персонал переодягається у спеціальний технологічний одяг (комбінезони, маски, рукавички, бахіли тощо) відповідно до класу чистоти. Проводиться обробка рук дезінфікуючими засобами. Контролюється мікробіологічна чистота рук та технологічного одягу.

### ***Операція 1.4. Приготування дезінфікуючих розчинів.***

Дезінфікуючі розчини (спирт етиловий 70%, перекис водню, четвертинні амонієві сполуки тощо) готуються безпосередньо перед

									Арк.
									49
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				



Склад середовища базується на формулі де Мана, Рогози та Шарпа з модифікаціями. Воно підтримує рясний ріст лактобактерій. Пептон НМ та м'ясний екстракт постачають азотисті та вуглецеві сполуки. Дріжджовий екстракт забезпечує комплекс вітамінів групи В, а глюкоза є джерелом вуглеводів та енергії. Ацетат натрію та цитрат амонію пригнічують стрептококи, цвіль та багато інших мікроорганізмів. Фосфат калію є буферним агентом. Сульфат магнію та сульфат марганцю використовуються в метаболізмі.

Проводять вхідний контроль суміші (зовнішній вигляд, показники якості за специфікацією вхідного контролю, номер партії, термін придатності). Проконтрольовану сировину з сертифікатом аналізу та дозволом на використання передають в приміщення приготування середовищ (К 2.1.1).

Готують 20 л середовища (по 10 л на кожен штаб).

У реактор-змішувач Р 3 об'ємом 50 л завантажують з ділянки водопідготовки 18 л води очищеної температурою 45–50 °С. При увімкненій мішалці поступово додають суху суміш «MRS Broth», попередньо відважену на вагах КП 1 у маркованих збірниках З 2 у кількості 1,150 кг із розрахунку, рекомендованого виробником (52,2 г/л). Перемішують до повного розчинення компонентів протягом 15–20 хвилин (К 2.1.2).

Коректують значення рН до 6,2–6,5 розчином 1 М NaOH або 1 М HCl (К 2.1.3). Доводять об'єм до 22 л водою очищеною (К 2.1.4).

Готове середовище розливають у стерильні колби та стерилізують в автоклаві Р 4. Контролюють параметри стерилізації (температура 121 °С, тиск 0,1 МПа, тривалість 15 хв., значення  $F_0$  не менше 15) (К 2.1.5).

Охолоджують середовище до температури  $37 \pm 1$  °С (К 2.1.6).

Контролюють стерильність середовища після стерилізації (посів на середовища загального призначення, інкубація 7 діб при 37 °С) (К 2.1.7).

Стерильне середовище передають на стадію 3 Підготовка посівного матеріалу.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		51

## **Операція 2.2. Приготування середовища для основної ферментації.**

Для накопичення біомаси використовують готову промислову дегідратовану суміш для культивування лактобактерій. Такі суміші забезпечують високу відтворюваність результатів та відповідають вимогам належної виробничої практики (GMP) [28, 29].

Середовище «Бульйон Lactobacillus MRS HiVeg®» відповідає сучасному тренду на безтваринні продукти. Це середовище є повним аналогом MRS, але всі компоненти тваринного походження (пептони, екстракти) замінені на рослинні (пшеничні або соєві). Це робить середовище вільним від ризиків трансмісивної губчастої енцефалопатії (TSE/BSE) та підходить для маркування продукції як «веганська» або «халяльна».

Склад середовища (г/л) :

пептон HiVeg® № 3 10,000

екстракт HiVeg® 10,000

дріжджовий екстракт 5,000

декстроза (глюкоза) 20,000

полісорбат 80 (Твін 80) 1,000

цитрат амонію 2,000

ацетат натрію 5,000

сульфат магнію 0,100

сульфат марганцю 0,050

дикалію гідрогенфосфат 2,000

Проводять вхідний контроль суміші як на операції 2.1 (К 2.2.1).

Готують середовище з розрахунку по 150 л на кожен штаб, втрати на операції 4 %.

У реактор-змішувач Р 6 об'ємом 400 л завантажують з ділянки водопідготовки 270 л води очищеної температурою 50–55 °С. При увімкненій мішалці поступово додають суху суміш «Бульйон MRS HiVeg®», попередньо відважену на вагах КІ 5 у маркованих збірниках З 4 у кількості 17,483 кг із

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		52

розрахунку, рекомендованого виробником (55,15 г/л). Перемішують до повного розчинення компонентів протягом 15–20 хвилин (К 2.2.2).

Коректують значення рН до  $6,5 \pm 0,2$  розчином 1 М NaOH або 1 М HCl (К 2.2.3).

Доводять вагу середовища за показаннями тензометричного пристрою до 317 кг водою очищеною (К 2.2.4).

Стерилізацію середовища проводять методом SIP (Sterilization In Place) безпосередньо в реакторі Р 6 при температурі 121 °С, тиску 0,1 МПа протягом 20 хвилин ( $F_0$  не менше 20) (К 2.2.5).

Після стерилізації середовище охолоджують до температури  $37 \pm 1$  °С (К 2.2.6).

Контролюють стерильність середовища після стерилізації (К 2.2.7).

Стерильне середовище передають на стадію 4 Роздільна ферментація штамів.

### **Стадія 3. Підготовка посівного матеріалу (інокуляту).**

Підготовка посівного матеріалу проводиться роздільно для кожного штаму: *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 та *L. acidophilus* PXN® 35™. Мета стадії — отримання чистої, активної та висококонцентрованої культури в логарифмічній фазі росту для інокуляції основних біореакторів.

#### ***Операція 3.1. Відновлення (регідрація) ліофілізованих штамів.***

Ліофілізовані культури з робочого банку в асептичних умовах вносять у 100 мл стерильного середовища MRS в колби Ерленмейера 3 8, 3 8а ємністю 250 мл. Культивують у термостаті Т 9 при  $37 \pm 1$  °С протягом 12–16 годин (К 3.1.1). Отримують генерацію I. Контролюють генерацію за показниками (К 3.1.2):

- візуальний контроль росту (інтенсивне помутніння);
- мікроскопічний контроль морфології та чистоти (характерний вигляд лактобактерій у мазку, відсутність сторонньої мікрофлори);
- посів на неспецифічні середовища (МПА, МПБ, Сабуро) та селективні середовища (MRS-агар з циклогексимидом, Endo агар, MacConkey агар).

									Арк.
									53
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				

На неспецифічних середовищах протягом 48–72 годин інкубації при 37 °С не повинно спостерігатися росту будь-яких колоній. На MRS-агарі спостерігають характерні для лактобактерій дрібні, круглі, опуклі, гладкі колонії білого або кремового кольору. Відсутність росту на агарах Endo та MacConkey (відсутність бактерій групи кишкової палички);

- концентрація життєздатних клітин — не менше  $1 \times 10^8$  КУО/мл (для Генерації III —  $5 \times 10^8 - 1 \times 10^9$  КУО/мл);
- швидкість кислотоутворення (зниження рН за 6 годин не менше ніж на 1,0–1,2 одиниці (від 6,4–6,5 до 5,2–5,4);
- рН наприкінці культивування — 4,8–5,8.

### **Операція 3.2. Послідовне нарощування посівного матеріалу.**

Нарощування проводять у 3 генераціях з поступовим збільшенням об'єму середовища 1:10.

Генерацію II отримують з генерації I, переносять її в 1 л середовища MRS у колбах Ерленмейєра 3 10, 3 10а об'ємом 2 л, культивують 10–12 годин при температурі  $37 \pm 1$  °С (К 3.2.1).

Генерацію III отримують з генерації II, переносять її в 10 л середовища MRS у лабораторні біореактори Р 11, Р 11а об'ємом 20 л, культивують 8–10 годин з механічним перемішуванням (100–150 об/хв) при температурі  $37 \pm 1$  °С, в мікроаерофільних умовах. Температуру підтримують через водяну сорочку біореактора (К 3.2.2).

Після кожної генерації проводять контроль (К 3.2.3).

Після отримання позитивних результатів контролю готові інокуляти обох штамів в біореакторах Р 11, Р 11а охолоджують до 4–8 °С і використовують протягом 4 годин (К 3.2.4).

### **Стадія 4. Роздільна ферментація штамів.**

Роздільна ферментація проводиться для кожного штаму *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 та *L. acidophilus* PXN® 35™ окремо з метою забезпечення оптимальних умов росту та максимального накопичення біомаси. Для ферментації використовують промислові біореактори Р 12, Р 12а робочим

										Арк.
										54
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ					

об'ємом 260 л з системою SIP (стерилізація на місці), водяною сорочкою, мішалкою, датчиками рН, температури та піногасіння, системою автоматичного контролю та реєстрації параметрів процесу, системою підготовки стерильного повітря.

У підготовлені та простерилізовані біореактори Р 12, Р 12а завантажують насосом Н 7 по 150 л стерильного живильного середовища з температурою  $37 \pm 1$  °С, підготовленого на стадії 2.2. В кожен біореактор вносять 10 л відповідного інокуляту (Генерація III зі стадії 3) в асептичних умовах. Кількість інокуляту становить 6–7 % від робочого об'єму середовища (К 4.1.1). Отримують загальний об'єм — 320 л (по 160 л на кожен штам).

Культивування проводять при температурі  $37 \pm 1$  °С, перемішуванні 50–120 об/хв., в мікроаерофільних умовах (повільна продувка стерильним повітрям). рН підтримують в межах 5,8–6,5 (при необхідності корегують 10–20 % розчином NaOH). Контролюють параметри процесу кожні 2–4 години (температура, рН, OD — оптична щільність) (К 4.1.2).

Проводять контроль кожної культури за показниками (К 4.1.3):

- чистота культури (мікроскопія та посів на контрольні середовища, як на операції 3.1);
- зовнішній вигляд культуральної рідини (однорідна, молочно-біла суспензія);
- концентрація життєздатних клітин (КУО/мл). Процес вважають завершеним при досягненні концентрації життєздатних клітин не менше  $1,5\text{--}3,0 \times 10^9$  КУО/мл.

Тривалість ферментації: 18–24 години (К 4.1.4).

Отримують загальний об'єм культуральної рідини — 306 л (по 153 л на кожен штам).

Після закінчення ферментації культуральну рідину охолоджують до 10–15 °С (К 4.1.5) і передають на Стадію 5 — Концентрування біомаси.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		55

## Стадія 5. Концентрування біомаси.

Мета стадії — підвищення концентрації біомаси лактобактерій шляхом видалення надлишку культуральної рідини. Концентрування проводять методом ультрафільтрації.

Ультрафільтрація — це баромембранний процес розділення, при якому культуральна рідина під тиском проходить через напівпроникну мембрану в режимі тангенціального потоку (cross-flow), тобто культуральна рідина циркулює вздовж поверхні мембрани, що значно зменшує забивання пор. Клітини бактерій (розмір 0,5–2 мкм) та великі молекули затримуються мембраною, утворюючи концентрат (ретентат), а вода, розчинені солі, метаболіти та дрібні молекули проходять крізь мембрану, утворюючи пермеат.

Концентрування біомаси кожного штаму проводять паралельно на двох ультрафільтраційних установках УФ 13 моделі ARDLF8-40.

Охолоджену до 10–15 °С культуральну рідину з біореакторів Р 12, Р 12а по черзі подають на ультрафільтраційну установку УФ 13.

Культуральну рідину прокачують насосом, що входить в комплект установки, через керамічну мембрану (розмір пор 20 нм, відсікання 50-100 кДа). Процес проводять при температурі 8–12 °С для збереження життєздатності клітин. Тиск на вході: 0,04–0,08 МПа (максимум 0,1 МПа). Тривалість процесу складає 3,5–4,5 год. на один штамп (К 5.1.1).

Пермеат (культуральна рідина без клітин) відводиться у збірник З 14 для подальшої утилізації. Ретентат (концентрована суспензія бактерій) повертається у циркуляційний контур до досягнення необхідної концентрації. Після концентрування отримують дві окремі концентровані суспензії (по одному штаму). Їх збирають у охолоджувані збірники для концентрованої суспензії З 15, З 15а. Об'єм кожної суспензії після концентрування 17 л. Межі прийнятності: 16-18 л (коефіцієнт концентрування 8–10 разів) (К 5.1.2).

На стадії контролюють (К 5.1.3):

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		56

- концентрацію життєздатних клітин у ретентаті ( $1,5-2,5 \times 10^{10}$  КУО/мл);
- зовнішній вигляд суспензії (візуальний контроль - однорідна, гущіша суспензія молочного кольору);
- чистота культури (як на операції 3.1);
- відсутність механічних пошкоджень клітин (після концентрування виживання клітин має бути не нижче 85–90 %).

Отримані концентровані суспензії обох штамів у збірниках З 15, З 15а відразу передають на Стадію 6. Приготування масляної суспензії.

### **Стадія 6. Приготування масляної суспензії.**

Мета стадії: отримання стабільної, однорідної масляної суспензії з заданою концентрацією пробіотичних мікроорганізмів, пребіотика та антиоксиданту.

Приготування масляної суспензії здійснюється в реакторі-змішувачі Р 16, оснащеному високооборотним гомогенізатором ротор-статор, що працює в режимі рециркуляції.

У стерильний реактор-змішувач Р 16 насосом Н 17 попередньо завантажують 171,481 кг (186,4 л) рафінованої кукурудзяної олії (густина  $\approx 0,92$  кг/л) (К 6.1.1).

Олію стерилізують безпосередньо в реакторі Р 16 методом SIP при температурі 121 °С протягом 15–20 хвилин (К 6.1.2).

В окремий збірник Р 18 зливають 10 л простерилізованої олії та встановлюють температуру 35–40 °С. При перемішуванні завантажують 159 г  $\alpha$ -токоферолу, зважені на вагах КП 1 в збірнику З 19. Перемішують до повного розчинення (візуально) (К 6.1.3).

Отриманий розчин фільтрують через стерильний фільтр Ф 20 з мембраною 0,2 мкм і додають у реактор Р 16. Контролюють стерильність та герметичність фільтра, тиск фільтрації (0,11 МПа) (К 6.1.4).

При увімкненій мішалці (80–100 об/хв) і температурі 10-15 °С в реактор Р 16 поступово вносять (К 6.1.5):

					<i>162.01.08.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						57
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- стерильний (асептично упакований виробником) порошок фруктоолігосахаридів (FOS) у кількості 6,36 кг (3 %), зважений з дотриманням правил асептики на вагах КП 1 в збірнику 3 21;
- суміш концентрованих пробіотичних суспензій (34 л).

Після внесення всіх компонентів проводять попереднє змішування протягом 20–25 хвилин. Далі включають високооборотний гомогенізатор ротор-статор і здійснюють гомогенізацію в режимі рециркуляції протягом 10–15 хвилин (К 6.1.6). Це забезпечує тонке диспергування клітин бактерій у масляній основі та високу стабільність кінцевої суспензії.

Після гомогенізації суспензію пропускають через стерильний фільтр Ф 22 глибинного типу, з відсіканням 10–20 мкм. Контролюють стерильність та герметичність фільтра (К 6.1.8), тиск (0,12 МПа) (К 6.1.7). Профільтровану суспензію збирають в стерильному збірнику 3 23.

Масляну суспензію контролюють за показниками (К 6.1.9).

- однорідність і стабільність суспензії (візуально, мікроскопічно, відсутність розшарування протягом 30 хвилин);
- концентрація життєздатних клітин (не менше  $3,0 \times 10^9$  КУО в 10 мл);
- вміст ФОС (27-33 мг/мл);
- вміст  $\alpha$ -токоферолу (0,5–0,8 мг/мл);
- відсутність грубих механічних домішок (візуально).

Загальний об'єм готової масляної суспензії: 212 л.

Мішалка працює на низьких обертах протягом усього часу очікування розливу, щоб запобігти осіданню бактерій.

### **Стадія 7. Наповнення флаконів та герметизація первинної упаковки.**

Мета стадії: асептичне дозування готової масляної суспензії у первинну упаковку та забезпечення її герметичності.

Готова суспензія з збірника 3 23 (стадія 6) подається по стерильному трубопроводу в буферну ємність лінії розливу ГФ 24. Наповнення флаконів здійснюється на автоматичній лінії ГФ 24, оснащених дозуючою системою з 6

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
						58
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

перистальтичних насосів з силіконовими трубками, модулем автоматичної подачі та укупорки пробок-крапельниць і кришок з контролем зусилля закручування, системою візуального контролю (камери) наповнення та герметичності, ламінарним модулем класу А над зоною наповнення та укупорки. Проводять мікробіологічний моніторинг повітря в зоні розливу (клас А) (К 7.1.1.).

Підготовка флаконів, крапельниць та кришок здійснюється на дільниці підготовки первинної упаковки. Підготовані матеріали перевіряють на стерильність та відсутність механічних включень та дефектів (К 7.1.2).

Процес включає такі операції:

- автоматична подача стерильних флаконів темного скла (10 мл) на лінію;
- наповнення флаконів дозуючим насосом (налаштовують об'єм 10,0 мл);
- автоматична подача пробки-крапельниці;
- герметична укупорка флаконів гвинтовими кришками з контролем першого відкриття;

На стадії контролюють (К 7.1.3):

- об'єм наповнення кожного флакона (не менше 10 мл, вибірковий);
- герметичність укупорки (візуально та тест на вакуум/витік);
- правильність встановлення пробки-крапельниці та кришки;
- відсутність механічних пошкоджень флаконів;
- контроль цілісності первинної упаковки.

Після укупорки флакони автоматично передаються на стадію 8. Пакування, маркування та відвантаження готової продукції.

### **Стадія 8. Маркування, пакування та відвантаження готової продукції.**

Мета стадії: маркування, вторинне та групове пакування готової продукції відповідно до вимог нормативної документації та підготовка до передачі на карантинний склад.

Укупорені флакони зі стадії 7 автоматично передаються на лінію маркування та пакування.

										Арк.
										59
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.08.00 000 ПЗ





Технологічну схему виробництва добавки дієтичної «Лактіале GG-Плюс», розчин оральний по 10 мл у флаконі, по 1 флакону у пачці представлено на рисунку 3.3.

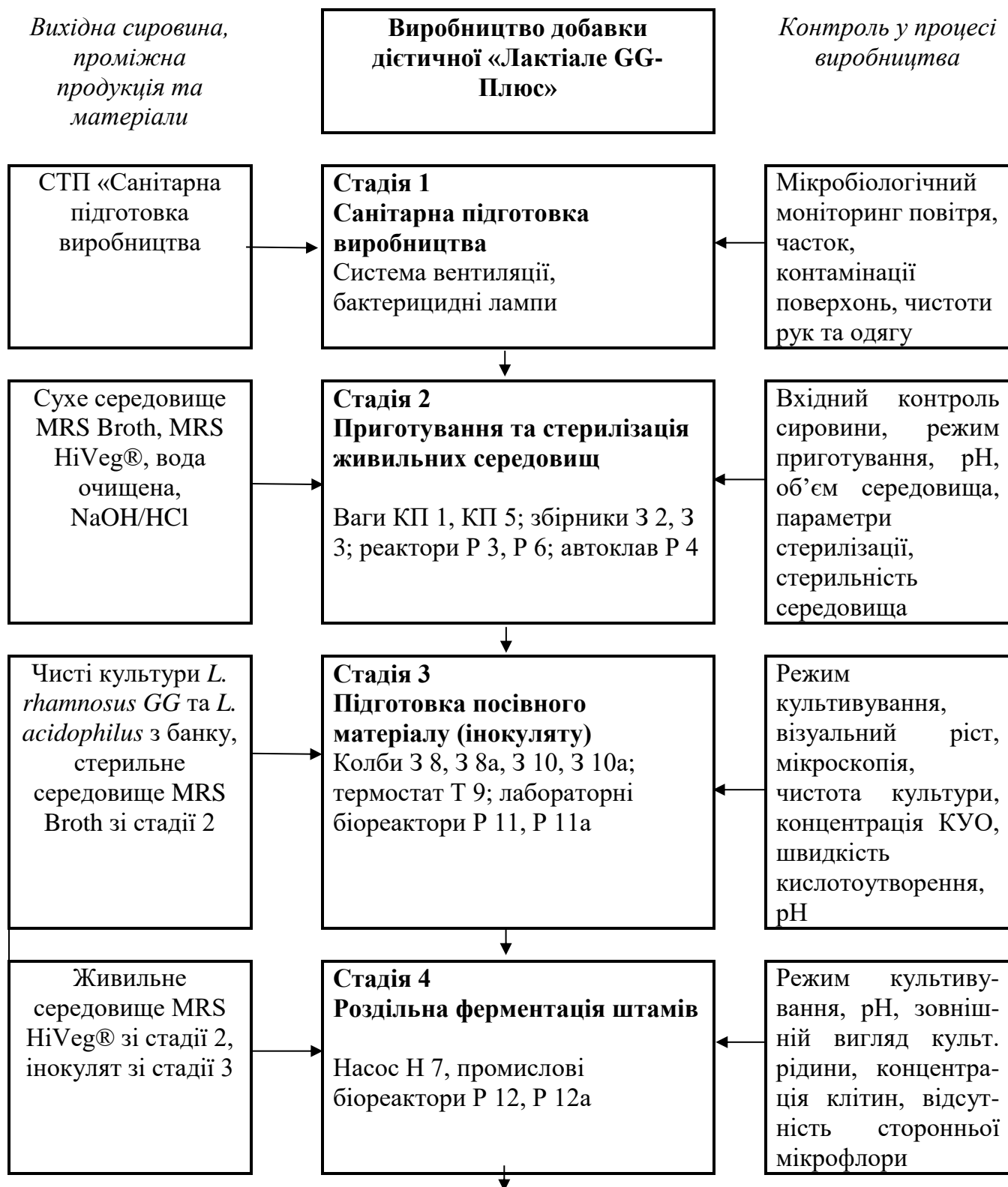
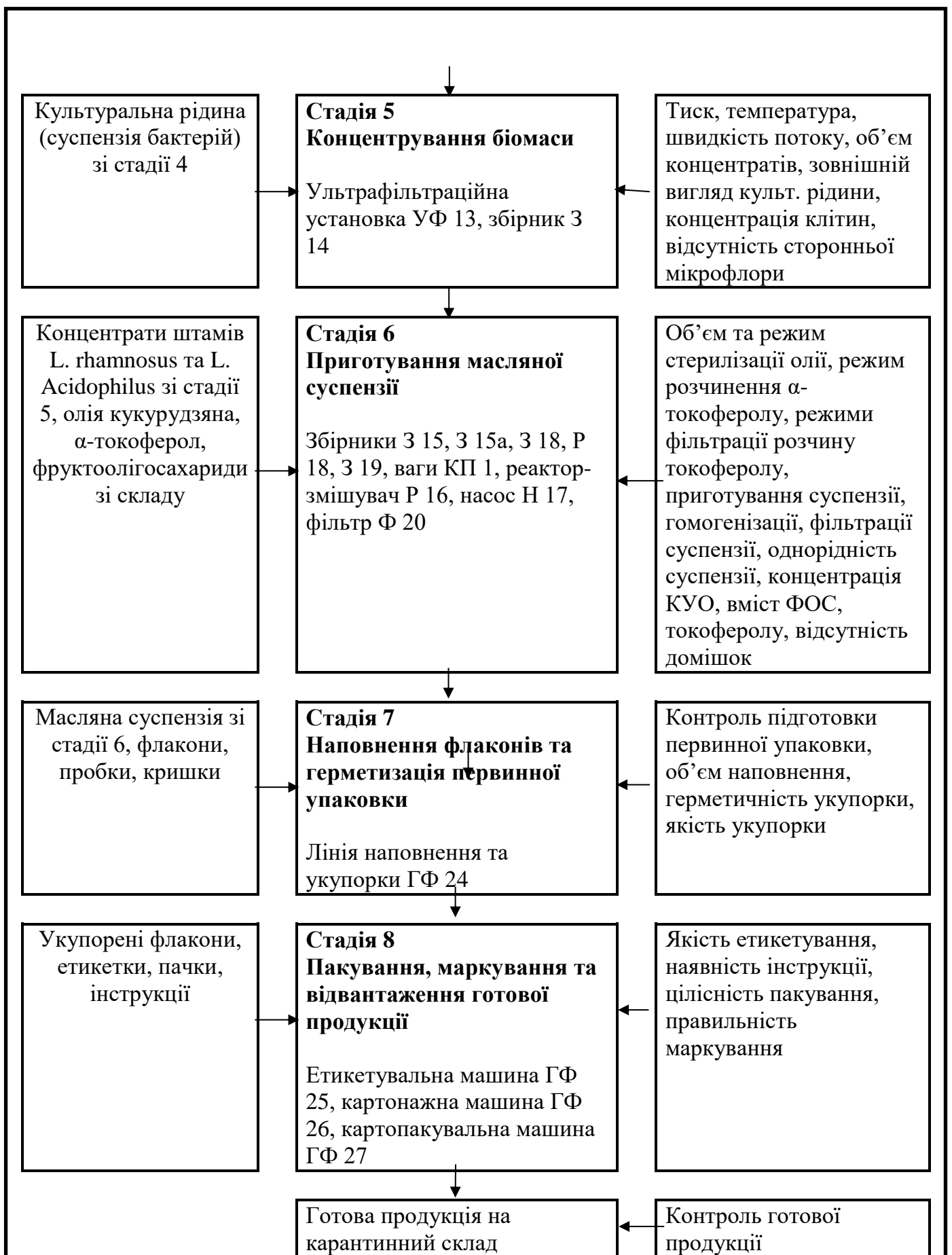


Рис. 3.3 Технологічна схема виробництва добавки дієтичної «Лактіале GG-Плюс», краплі для орального застосування.



Продовження рис. 3.3 Технологічна схема виробництва добавки дієтичної «Лактіале GG-Плюс», краплі для орального застосування.

Апаратурну схему виробництва дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс», розчин оральний по 10 мл у флаконі темного скла з пробкою-крапельницею, по 1 флакону у картонній пачці представлена на рис. 3.4.

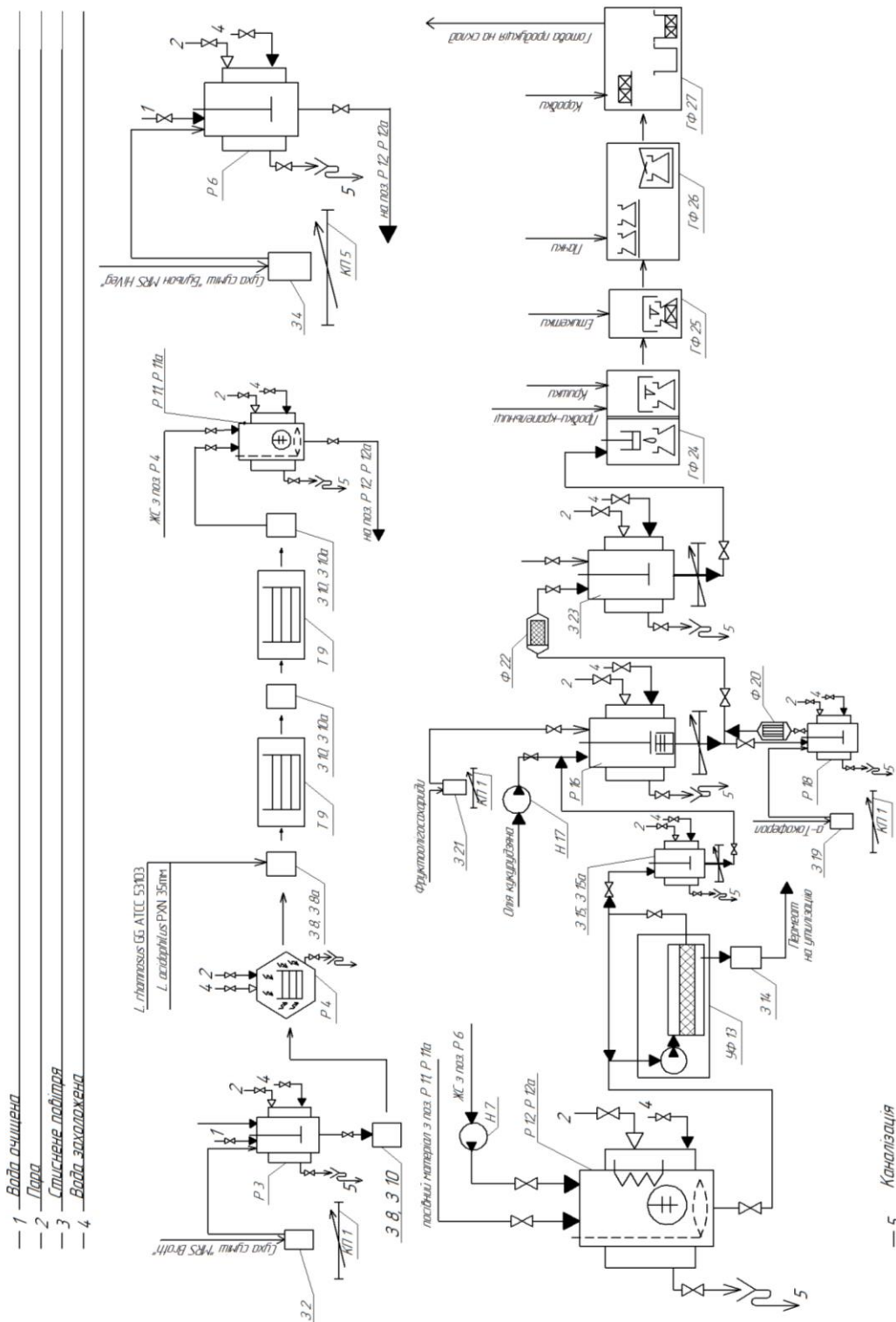


Рис. 3.4 – Апаратурна схема виробництва дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс», розчин оральний по 10 мл у флаконі темного скла з пробкою-крапельницею, по 1 флакону у картонній пачці.

					Арк.
					64
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ

Специфікація обладнання, яке використовується у виробництві дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс», розчин оральний по 10 мл у флаконі темного скла з пробкою-крапельницею, по 1 флакону у картонній коробці представлена у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Специфікація обладнання дільниці з виробництва дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс», розчин оральний по 10 мл у флаконі

Поз.	Позначення	Найменування	Кільк.	Маса, кг	Примітка (матеріал)
1	2	3	4	5	6
КП 1	SW-10	Електронні ваги з рідкокристалічним дисплеєм. Межі зважування 0,1 -10 кг. Дискретність 5 г. Потужність 0,25 Вт. Розмір платформи, мм 241x192. Габаритні розміри, мм: 260x287x119. Виробник: фірма «CAS Corporation», Південна Корея.	2	2,7	Н/сталь AISI 304
3 2, 3 4, 3 19, 3 21		Ємність для зважування. Посуд нержавістальний, з герметичними кришками. Місткість 1, 2,5,10,20,40 л.	6	1-2	Н/сталь AISI 304
Р 3, Р 18		Реактор для приготування середовища. Робочий об'єм 25 л. З підведенням вакууму та тиску. Макс. тиск до 4 МПа. Снабжений подвійною сорочкою, якірною мішалкою, тензометричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП) Виробник: фірма «Хіммікс», Україна	2	8	Н/сталь AISI 304 12X18H10T
КП 5	ВПД-405Д-60	Ваги електронні. Снабжені РК-дисплеєм. Діапазон зважування 0,4-60 кг. Ціна поділу 20 г. Потужність 0,25 Вт. Розмір платформи, мм 400x500. Габаритні розміри, мм: 260x287x119. Виробник: фірма «Дніпровес», Україна.	1	8	чорна рифлена сталь (забарвлена)

										Арк.
										65
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ					

## Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6
Р 6	РС-350	Реактор. Повний/робочий об'єм, л 420/350. Снабжений подвійною сорочкою, якірною мішалкою, тензOMETричним ваговимірювальним електрон-ним пристроєм (ТВЕП). З підведенням вакууму та тиску. Макс. тиск/вакуум в корпусі, МПа до 0,3, в сорочці 0,6. Швидкість мішалки, об/хв. 40-120. Потужність приводу, кВт 1,5-2,2. Габаритні розміри, мм: діам. 820, висота 1750. Виробник: фірма «Хіммікс», Україна	1	315	Н/сталь AISI 316L
Н 7	ЦНСк 5-120	Насос з подвійним торцевим ущільненням, відцентровий. Об'єм подачі, м <sup>3</sup> / год: 5. Напір, м: 120. Потужність ел.двигуна, кВт: 7,5. Габаритні розміри, мм: 1010x250x290. Виробник: ООО «Гідравлік-М», Україна	1	64	Збірний
3 8, 3 8а, 3 10, 3 10а		Колби Ерленмейера ємністю 250 мл, 2 л.	10		скло
Т 9	ТС-1/80 СПУ	Термостат. Потужність, Вт, не більше 300. Діапазон термостатування, °С +5 до +60. Макс. відхилення температури від середньої, °С ±0,4. Розміри робочої камери, мм: 400x406x500. Габаритні розміри, мм: 512x525x721. Виробник: ТОВ «Робус-Днепр», Україна.	4	48	Н/сталь 12X18Н10 Т
Р 11, Р 11а	Biostat® Cplus	Біореактор. Об'єм: 20 л. Швидкість обертання мішалки об/хв: 20–1000. Температура, С: 0–150. Діап. рН : 2–12. Діап. рО2: 0–100%. Робочий тиск: -0,05 до 0,2 МПа. Потужність двигуна мішалки: 1200 Вт. Система керування	2	47	боросилік атне скло, н/сталь AISI 316

										Арк.
										66
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ					

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6
		температурою: закрита термостатована система з рециркуляційним насосом, теплообмінником. Виробник: фірма «Sartorius» (Німеччина)			
Р 12, Р 12а	ФА-200	Автоматичний ферментер. Робоча ємність, л 200. Співвідношення діаметра до висоти: 1 : 2,7. Корпус без глухих кутів, 2-шарова лопатева мішалка з прямими лезами, 1-шарова з похилими лезами, піногасна лопатка. Швидкість обертання: 50–600 об/хв, Система тензометрії. Потужність двигуна, кВт: 2,2. Габаритні розміри, мм: діаметр 525, висота 1000. Виробник: фірма «SmartWayPlus», Україна.	2	250	н/сталь SUS316L (внутрішня поверхня), SUS304 (зовнішня оболонка)
УФ 13	ARDLF8 -40	Ультрафільтраційна установка. Продуктивність, л/год 80-150. Потужність насоса, кВт 1,5. Площа теплообмінника 0,5 м <sup>2</sup> . Кількість корпусів, шт. 2. Кількість мембранних модулів, шт. 6. Площа мембрани 0,286 м <sup>2</sup> . Робоча температура, °С 5-80. Роб. Тиск, МПа 0-0,4. Мін. Ємність бака, л 100. Об'єм циркуляції, л 40. рН 0-14. Габаритні розміри, мм: 787x1514x1902. Виробник: «ARC TECH SOLUTIONS SL», Іспанія	2	120	Н/сталь SS304/316, кераміка
З 14	ЗП-160	Збірник пересувний. Ємність 160 л, оснащена відкидною кришкою, що складається з 2-х симетричних напівкришок з кріпленням на фланці ємності. Зі змінною мішалкою. Швидкість обертів 0-1000 об/хв. Оснащена тензометричним ваго вимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП). Габаритні розміри, мм: 530x320x240. Виробник: «Промвіт», Україна	2	65	Н/сталь 12X18Н10Т

Арк.

162.01.08.00 000 ПЗ

67

Змн. Арк. № докум. Підпис Дата

1	2	3	4	5	6
З 15, З 15а	ЗТ-50/60	Збірник охолоджувальний. Повний/робочий об'єм, л 40/35. Площа внутрішніх поверхонь, м <sup>2</sup> 0,72. Внутрішній діаметр, мм 400. Робоча температура, °С 4-40. Робочий тиск, МПа (-0,1) до +0,05. Потужність мішалки, кВт 0,37. Снабжений тензо-метричним ваговимірювальним пристроєм (ТВЕП), якірною мішалкою (0–120 об/хв), рубашкою охолодження, верхнім люком, нижнім зливом, датчиками температури, рівня та рН. Габаритні розміри, мм – 550×550×1450. Виробник: Termo Group (Україна).	2	72	Н/сталь AISI 316L
Р 16	INOXPA ME- 4100 / INOXPA BME- 500	Реактор-змішувач. Об'єм 500 л, оснащений високооборотним гомогенізатором ротор-статор inline типу. Швидкість ротора, об/хв до 3000. Периферична швидкість > 20 м/с. Потужність гомогенізатора, кВт 5,5–7,5. Потужність мішалки (якірна), кВт 1,1 – 2,2. Оснащений рубашкою охолодження/нагріву, ТВЕП. СІР/SІР сумісний, з автоматичним управлінням. Габаритні розміри, мм: 1800×1200× 2800. Виробник: INOXPA S.A., Іспанія	1	520	Н/сталь AISI 316L
Н 17	INOXPA НСР 20/2,2	Насос відцентровий. Продуктивність: 10–18 м <sup>3</sup> /год. Напір: 18-25 м. Матеріал: AISI 316L Потужність, кВт 1,5-2,2. Виробник: INOXPA S.A., Іспанія	1	49	Н/сталь AISI 316L
Ф 20	Pall Emflon® PFR	Фільтр патронний стерилізуючий. Матеріал мембрани: РТФЕ (гідрофобний) або модифікований РVDF. Макс. робочий тиск, МПа 0,55 при 20 °С. Макс. температура, °С 80. Продуктивність, л/год 50–80. Розмір картриджа мм 254 мм. Виробник: Pall Corporation (США)	1	1	Поліпроп ілен / AISI 316L

1	2	3	4	5	6
Ф 22	Pall Profile® II	Фільтр грубого очищення. Патронний префільтр, глибинний з градієнтною щільністю. Відсікання, мкм 10–20. Максимальний робочий тиск, МПа 0,4–0,6. Макс. температура, °С 80. Продуктивність, л/год 200–400. Розмір картриджа, мм 762 мм. Виробник: Pall Corporation, США	1	5	Поліпропілен / AISI 316L
З 23	ЗТ-400/450	Збірник. Повний/робочий об'єм, л 400 /350. Якірна мішалка (0–80 об/хв), ТВЕП, рубашка охолодження, верхній люк з оглядовим склом, нижній зливний патрубок, датчики температури, рівня та рН. Площа внутрішніх поверхонь, м <sup>2</sup> 1,45. Внутрішній діаметр, мм 700. Робоча температура, °С 4-25. Робочий тиск, МПа від -0,1 до 0,05. Потужність мішалки, кВт 1,1. Габаритні розміри, мм: 850×850×1850. Виробник: Termo Group (Україна)	1	165	Н/сталь AISI 316L
ГФ 24	Masofar модель LVI 6	Автоматична лінія розливу та укупорки. Продуктивність, фл./год. до 6 000. Діапазон заповнення, см <sup>3</sup> 1 – 125. Точність дозування, % ±0,5 %. Тип дозування: перистальтичні насоси, кількість – 6. Діаметр флакону, мм 16 –48. Висота, мм 35-130. Потужність, кВт 5. Тиск повітря, МПа 6. Габаритні розміри, мм: 3540 × 1410 × 2140. Виробник: група «ROMACO», Німеччина, Австрія	2	1500	Н/сталь AISI 316L, фармацевтичний силікон
ГФ 25	LABELX 140 ES + SATO S84ex	Етикетувальна машина. Тип друк + нанесення. Ширина етикетки, мм 15–140, довжина, мм 10–350. Макс. діаметр рулону, мм 300. Швидкість нанесення, м/хв 50. Точність нанесення, мм ±0,5. Тип приводу:	1	90	Н/сталь AISI 304

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

1	2	3	4	5	6
		кроковий двигун. Тиск повітря, МПа 0,6. Система управління: сенсорний кольоровий дисплей. Габаритні розміри, мм: 1100 × 750 × 650. Виробник: Labelpack S.r.l., Італія, SATO Europe, Японія/Європа.			
ГФ 26	модель РС 4450	Картонажна машина. Швидкість, кор./хв.), до 450. Встановлена потужність, кВт 8.5. Витрата повітря на максимальній швидкості, Нл/хв 450. Розміри коробки, мм: 25-75x15-100x70-160. Габаритні розміри, мм: 5505x1745x2500. Виробник: група «ROMACO», Німеччина, Австрія	1	2000	Н/сталь AISI 304
ГФ 27	ІМА ВFB К 300	Картопакувальна машина. Тип горизонтальна. Продуктивність до 300 групових коробок за год. Формат групової тари: 5-30 пачок у коробку. Потужність, кВт 6–8. Управління: PLC Siemens з сенсорним дисплеєм. Габаритні розміри, мм: 4500×1800×2100. Виробник: «ІМА Group — VFB division», Італія.	1	1300	Н/сталь AISI 304

### 3.5 Критичні параметри виробництва

Таблиця 3.6 – Контроль критичних стадій і проміжної продукції виробництва дієтичної добавки на основі *L. rhamnosus* GG та *L. acidophilus*

Номер	Критичні точки (критичні стадії, операції)	Критичні параметри і критичні характеристики якості	Одиниця виміру	Критерій прийнятності
1	2	3	4	5
Стадія ДР 1. Санітарна підготовка виробництва				

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
К 1.1	Операція 1.1 Підготовка повітря	Мікробіологічний моніторинг повітря (Клас А, В, С)	КУО/м <sup>3</sup>	А – відсутн. В - ≤10 С – ≤100 D – ≤ 200 [29]
К 1.2		Вміст механічних частинок у повітрі («оснащений стан») ≥0,5мкм/≥5мкм	Шт/м <sup>3</sup>	А, В - 3520/29 С – 352000/2930 D – 3520000/29300 [29]
К 1.3	Операція 1.2 Підготовка приміщень та обладнання	Мікробна контамінація поверхонь приміщень та обладнання	КУО/пл астина	А – відсутн. В - ≤5 С – ≤25 D – ≤ 50 [29]
К 1.4	Операція 1.3 Підготовка персоналу	Контроль чистоти рук та одягу персоналу	КУО/ру кавичка	А – відсутн. В - ≤5 С, D – не визн. [29]
Стадія 2. Приготування та стерилізація живильних середовищ				
К 2.1.1	Операція 2.1 Прийом та вхідний контроль сировини	Показники якості сухих сумішей (MRS Broth / HiVeg)		Всі показники за НДТ
К 2.1.2	Операція 2.1 Приготування середовища для інокуляту	Кількість води	л	18
		Температура води	оС	45-50
		Вага суміші	кг	1,150
		Тривалість перемішування до повного розчинення	хв	15–20
К 2.1.3		Значення рН середовища	Од. рН	6,2-6,5
К 2.1.4		Об'єм середовища (доведення водою)	л	22
К 2.1.5	Стерилізація середовища	Температура / Тиск / Тривалість стерилізації	°С; МПа; хв.	121; 0,1; 15 (F <sub>0</sub> ≥ 15)
К 2.1.6		Температура охолодження середовища	°С	37 ± 1
К 2.1.7		Стерильність середовища після стерилізації		Відсутність росту за 7 діб

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
К 2.2.1	Операція 2.2. Приготування середовища для основної ферментації	Вхідний контроль суміші «MRS HiVeg®»		Наявність сертифіката аналізу
К 2.2.2	Приготування промислового середовища	Кількість води	л	270
		Температура води	оС	50-55
		Вага суміші	кг	17,483
		Тривалість перемішування суміші	хв	15-20
К 2.2.3		Корекція значення рН	Од. рН	6,5 ± 0,2
К 2.2.4		Маса середовища за тензодатчиками	Кг	317
К 2.2.5	Стерилізація промислового середовища (SIP)	Параметри: температура / тиск / час	°С; МПа; хв.	121; 0,1; 20 (F <sub>0</sub> ≥ 20)
К 2.2.6		Температура охолодження середовища	°С	37 ± 1 °С
К 2.2.7		Контроль стерильності середовища		Стерильне
Стадія 3. Підготовка посівного матеріалу				
К 3.1.1	Операція 3.1 Відновлення штамів (Генерація I)	Режим інкубації в термостаті	°С; год.	37 ± 1; 12–16
К 3.1.2	Контроль якості інокуляту	візуальний контроль росту		інтенсивне помутніння
		мікроскопічний контроль		характерний вигляд лактобактерій у мазку, відсутність сторонньої мікрофлори
		посів на неспецифічні та селективні середовища		На неспецифічних середовищах протягом 48–72 год. при 37 °С немає росту будь-яких колоній. На MRS-агарі наявні дрібні, круглі, опуклі, гладкі колонії білого або кремового кольору. Відсутність росту на агарах Endo та MacConkey

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

162.01.08.00 000 ПЗ

Арк.

72

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
		Концентрація життєздатних клітин	КУО/мл	не менше $1 \times 10^8$
		швидкість кислотоутворення	Од. рН	зниження за 6 год. на $\geq 1,0-1,2$
		рН	Од. рН	4,8-5,8
К 3.2.1	Операція 3.2 Нарощування інокуляту (Ген. II)	Температура та тривалість культивування	°С; год.	$37 \pm 1$ ; 10–12
К 3.2.2	Отримання генерації III	Температура та тривалість культивування	°С; год.	$37 \pm 1$ ; 8–10
		Швидкість перемішування в біореакторі	об/хв	100–150
К 3.2.3	Контроль якості генерацій II та III	Див. К 3.1.2.		Див. К 3.1.2.
		Концентрація життєздатних клітин для Генерації III	КУО/мл	$5 \times 10^8 - 1 \times 10^9$
К 3.2.4	Охолодження та зберігання інокуляту	Температура та термін використання	°С; год	4–8; до 4
<b>Стадія 4. Роздільна ферментація штамів</b>				
К 4.1.1	Підготовка до ферментації	Кількість живильного середовища	л	150 x 2
		Температура	°С	$37 \pm 1$
		Кількість інокуляту від об'єму середовища	л / %	10 / 6-7
К 4.1.2	Процес культивування	Параметри: температура / рН	°С; од. рН	$37 \pm 1$ ; 5,8–6,5
К 4.1.3		Чистота культури		Результати мікроскопії та посівів див. К 3.1.2.
		Зовнішній вигляд КР		однорідна, молочно-біла суспензія
		Концентрація клітин наприкінці ферментації	КУО/мл	$1,5-3,0 \times 10^9$
К 4.1.4		Тривалість ферментаційного процесу	год	18–24
К 4.1.5		Температура охолодження КР	°С	10–15

162.01.08.00 000 ПЗ

Арк.

73

1	2	3	4	5
Стадія 5. Концентрування біомаси				
К 5.1.1	Ультрафільтрація	Температура Тривалість процесу Робочий тиск	°С Год. МПА	8-12 3,5–4,5 0,04–0,08
К 5.1.2	Отримання ретентату	Об'єм отриманої суспензії	л	17 x 2
К 5.1.3	Контроль концентрату	Чистота культури  Зовнішній вигляд КР  Концентрація життєздатних клітин Вживаність клітин	   КУО/мл %	Результати мікроскопії та посівів див. К 3.1.2. однорідна, густа суспензія молочного кольору $1,5-2,5 \times 10^{10}$ $\geq 85-90$
Стадія 6. Приготування масляної суспензії.				
К 6.1.1	Підготовка основи	Кількість завантаженої кукурудзяної олії	кг	171,481
К 6.1.2		Режим стерилізації олії в реакторі	°С; хв.	121 ; 15–20
К 6.1.3	Приготування розчину вітаміну Е	Вага $\alpha$ -токоферолу Температура Повнота розчинення	кг °С	0,159 35–40 повне
К 6.1.4		Стерилізуюча фільтрація: тиск, герметичність	МПА	0,11; витримує тест
К 6.1.5	Змішування та гомогенізація	Умови внесення ФОС та суспензій лактобактерій температура, швидкість перемішування	°С; об/хв	10–15 80–100
К 6.1.6		Маса ФОС Об'єм суспензій	Кг л	6,36 34
		Тривалість гомогенізації (рециркуляція)	хв	10–15
К 6.1.7	Очищення та фільтрація суспензії	Тиск фільтрації	МПа	0,12
К 6.1.8		Контроль стерильності та герметичності		Стерильний Витримує тест
К 6.1.9	Контроль масляної суспензії	однорідність і стабільність суспензії		Однорідна, відсутність розшарування протягом 30 хв

## Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
		Концентрація КУО в 10 мл препарату	КУО/10 мл	не менше $3,0 \times 10^9$
		вміст ФОС	мг/мл	27-33
		вміст $\alpha$ -токоферолу		0,5–0,8
		відсутність грубих механічних домішок		відсутні
Стадія 7. Наповнення флаконів та герметизація первинної упаковки.				
К 7.1.1	Підготовка лінії розливу	Моніторинг повітря в зоні наповнення		Див. К 1.1
К 7.1.2	Підготовка тари та закупорювальних засобів	Стерильність флаконів, пробок та кришок Механічні вclusions та дефекти		Стерильні Відсутність
К 7.1.3	Розлив та укупорка	Об'єм наповнення флакона	мл	не менше 10,0
		Контроль герметичності укупорки		Відсутність витоків
Стадія 8. Маркування, пакування та відвантаження готової продукції				
К 8.1.1	Маркування та етикетування	Відповідність серії та терміну придатності		Згідно з даними серії
К 8.1.2	Вторинне пакування	Наявність інструкції та якість пакування пачки		100% контроль (система зору)
		Кількість пачок та наявність групової етикетки	Шт	20 пачок; наявність етикетки
К 8.1.3	Контроль готового продукту	Всі показники за НТД		Відповідність вимогам НТД

## 3.6 Екологічні аспекти виробництва

В сучасних умовах для будь-якого промислового підприємства важливим завданням є забезпечення екологічної безпеки виробництва та мінімізація негативного впливу на навколишнє середовище. Особливої актуальності це питання набуває у фармацевтичній та біотехнологічній галузях, де технологічні процеси пов'язані з використанням мікроорганізмів, живильних середовищ, значних об'ємів води та енергетичних ресурсів.

									Арк.
									75
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ				



виробничих приміщень. Для зменшення енергетичних витрат на сучасних підприємствах використовують енергоефективне обладнання, автоматизовані системи контролю технологічних параметрів та технології рекуперації тепла. Впровадження таких рішень дозволяє знизити екологічне навантаження та підвищити економічну ефективність виробництва.

Особливу увагу у виробництві пробіотичних добавок приділяють поводженню з мікробіологічними відходами. До таких відходів належать використані живильні середовища, культуральні рідини, залишки біомаси та одноразові матеріали, що контактували з мікроорганізмами. Перед утилізацією всі біологічні відходи повинні проходити обов'язкове знезараження шляхом автоклавування, термічної обробки або застосування дезінфекційних засобів. Це необхідно для попередження потрапляння життєздатних мікроорганізмів у навколишнє середовище та забезпечення біологічної безпеки виробництва.

У сучасній біотехнологічній промисловості дедалі більшого значення набуває концепція «зеленого виробництва», яка передбачає мінімізацію відходів, повторне використання ресурсів та впровадження екологічно безпечних технологій. Для виробництва пробіотичних препаратів перспективним напрямом є використання відновлюваної сировини, оптимізація складу живильних середовищ та зменшення кількості допоміжних хімічних речовин. Крім того, значна увага приділяється використанню екологічно безпечних пакувальних матеріалів, які підлягають вторинній переробці або біодеградації.

Виробництво дієтичних добавок також повинно відповідати вимогам належної виробничої практики GMP (Good Manufacturing Practice), що включає контроль санітарного стану виробництва, безпечне поводження з відходами та дотримання екологічних нормативів. Важливою складовою є постійний моніторинг якості повітря, води та виробничого середовища, що дозволяє забезпечити не лише екологічну, а й мікробіологічну безпеку готового продукту.

										Арк.
										77
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.08.00 000 ПЗ					

Таким чином, екологічні аспекти виробництва пробіотичних дієтичних добавок мають важливе значення для забезпечення безпечності технологічного процесу та мінімізації негативного впливу на навколишнє середовище. Використання сучасних енергоефективних технологій, систем очищення стічних вод, знезараження біологічних відходів та впровадження принципів «зеленої» біотехнології сприяє підвищенню екологічної безпеки виробництва та відповідає сучасним вимогам сталого розвитку.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		78

## ВИСНОВОК

1. У кваліфікаційній роботі обґрунтовано можливість організації виробництва синбіотичної дієтичної добавки «Лактіале GG-Плюс» у формі крапель для орального застосування на основі пробіотичних штамів *L. rhamnosus GG ATCC 53103*, *L. acidophilus PXN® 35™* та пребіотика фруктоолігосахаридів.
  2. Встановлено, що нормальний стан кишкової мікробіоти відіграє ключову роль у підтриманні травлення, імунітету та метаболічного гомеостазу. Синбіотичні композиції, що поєднують пробіотики та пребіотики, є перспективними для корекції дисбіотичних станів.
  3. У роботі проаналізовано властивості обраних пробіотичних штамів, які характеризуються високою кислотостійкістю, здатністю до адгезії та антагоністичною активністю. Обґрунтовано вибір фруктоолігосахаридів як ефективного пребіотичного компонента.
  4. Розроблено технологічний процес виробництва, складено біологічну, технологічну та апаратурну схеми. Запропоновано використання ультрафільтраційної установки ARDLF8-40 для концентрування біомаси, що забезпечує високий вихід життєздатних клітин. Виконано матеріальний баланс виробництва на серію 20 000 флаконів.
  5. Визначено критичні параметри технологічного процесу: температура культивування, рівень рН, стерильність, умови гомогенізації та зберігання. Запропоновано оптимальний склад масляної суспензії та умови її стабільності.
  6. Розглянуто екологічні аспекти виробництва та заходи щодо зменшення негативного впливу на навколишнє середовище.
- Отже, у результаті виконання роботи обґрунтовано технологію виробництва сучасної синбіотичної дієтичної добавки, яка може бути впроваджена на вітчизняних фармацевтичних або біотехнологічних підприємствах та сприятиме розширенню асортименту якісної функціональної продукції українського виробництва.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		79

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. A Review of Criteria and Methods for Evaluating the Probiotic Potential of Microorganisms / S. Byakika et al. *Food Reviews International*. 2019. Vol. 35(5). P. 427–466. DOI: 10.1080/87559129.2019.1584815.
2. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae* / J. Zheng et al. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2020. Vol. 70(4). P. 2782–2858. DOI: 10.1099/ijsem.0.004107.
3. Alexandri M., Schneider R., Venus J. Membrane Technologies for Lactic Acid Separation from Fermentation Broths Derived from Renewable Resources. *Membranes*. 2018. Vol. 8(4). P. 94. DOI: 10.3390/membranes8040094.
4. Criteria to qualify microorganisms as «probiotic» in foods and dietary supplements / S. Binda et al. *Frontiers in Microbiology*. 2020. Vol. 11. P. 1662. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01662.
5. Current understanding of the human microbiome / J. A. Gilbert et al. *Nature Medicine*. 2018. Vol. 24. P. 392–400. DOI: 10.1038/nm.4517.
6. Emerging issues in probiotic safety: 2023 perspectives / D. Merenstein et al. *Gut. Microbes*. 2023. Vol. 15(1). P. 2185034. DOI: 10.1080/19490976.2023.2185034.
7. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic / C. Hill et al. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*. 2017. Vol. 14. P. 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
8. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics / G. R. Gibson et al. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*. 2017. Vol. 14. P. 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		80

9. Farmak. *Wikipedia*. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Farmak> (Date of access: 10.04.2026).
10. File:20101212\_200110\_Lactobacillus\_Acidophilus.jpg. *Wikimedia Commons*. URL: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:20101212\\_200110\\_LactobacillusAcidophilus.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:20101212_200110_LactobacillusAcidophilus.jpg) (Date of access: 10.04.2026).
11. Fiore W., Arioli S., Guglielmetti S. The Neglected Microbial Components of Commercial Probiotic Formulations. *Microorganisms*. 2020. Vol. 8(8). P. 1177. DOI: 10.3390/microorganisms8081177.
12. Joining environmental impacts and product quality in Life Cycle Assessment: The case of the production and storage of lactic acid bacteria concentrates / M. Gagneten et al. *Cleaner Environmental Systems*. 2024. Vol. 15. P. 100245. DOI: 10.1016/j.cesys.2024.100245.
13. Koirala S., Anal A. K. Probiotics-based foods and beverages as future foods and their overall safety and regulatory claims. *Future Foods*. 2021. Vol. 3. P. 100013. DOI: 10.1016/j.fufo.2021.100013.
14. Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103. *CPhi Online*. URL: <https://www.cphi-online.com/product/lactobacillus-rhamnosus-gg-atcc-53103/> (Date of access: 24.03.2026).
15. Life cycle assessment of the production of stabilized lactic acid bacteria for the environmentally-friendly preservation of living cells / C. Pénicaud et al. *Journal of Cleaner Production*. 2018. Vol. 184. P. 847–858. DOI: 10.1016/j.jclepro.2018.02.191.
16. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017. Vol. 9(9). P. 1021. DOI: 10.3390/nu9091021.
17. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications / D. Davani-Davari et al. *Foods*. 2019. Vol. 8(3). P. 92. DOI: 10.3390/foods8030092.

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		81



28. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.0:2020. Чинний від 2020-05-04. Київ : МОЗУ, 2020. 356 с.
29. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Дод. 1. Виробництво стерильних лікарських засобів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 / розроб.: ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2023. 97 с.
30. Методичні рекомендації до виконання кваліфікаційної роботи бакалавра для здобувачів вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» ОП «Біотехнологія» / О. С. Калюжная та ін. Харків : НФаУ, 2024. 128 с.
31. Сидоров І. Ю., Влязло Р. І., Новіков В. П. Процеси і апарати мікробіологічних виробництв : підручник. Харків : ХНФаМ, 2020. 256 с.
32. Фруктоолігосахариди. *Вікіпедія*. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Фруктоолігосахариди> (дата звернення: 17.04.2026).

					162.01.08.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		83

## **ДОДАТКИ**





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

**ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ  
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ**

**PROBLEMS AND ACHIEVEMENTS  
OF MODERN BIOTECHNOLOGY**

**Матеріали  
VI міжнародної науково-практичної  
конференції**

**Materials  
of the VI International Scientific and Practical  
Conference**

**ХАРКІВ  
KHARKIV  
2026**

вакцин пов'язане з розвитком технологій промислового виробництва високочистих ліпідів і методів отримання ліпосомних препаратів.

Ліпосоми здатні підвищувати імунореактивність антигенів у складі структурованих ліпосомних ад'ювантних систем, що підтверджується клінічним застосуванням вакцин Mosquirix® і Shingrix® з ад'ювантним комплексом AS01.

**Висновок.** Ліпосоми є ефективними та перспективними системами доставки антигенів і ад'ювантів, які дозволяють підвищувати імуногенність вакцин і цілеспрямовано модулювати вроджені та адаптивні імунні відповіді.

### Синбіотична формула на основі штамів

*L. rhamnosus* GG та *L. Acidophilus*

Хупенія К. Г., Двінських Н. В.

Кафедра біотехнології, Національний фармацевтичний університет,  
м. Харків, Україна  
begunova1203@gmail.com

Актуальність теми обумовлена швидким зростанням дисбіотичних порушень кишкової мікрофлори в сучасному світі, спричинених широким застосуванням антибіотиків, хронічним стресом, неправильним харчуванням та екологічними факторами. Такі порушення призводять до імунних дисфункцій, хронічних шлунково-кишкових захворювань, алергій та метаболічних розладів, що робить розробку ефективних пробіотичних і синбіотичних засобів нагальною потребою біотехнологічної галузі.

Метою дослідження є аналіз характеристик, біологічних властивостей та пробіотичного потенціалу штамів *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) та *Lactobacillus acidophilus* PXN® 35 як ключових біологічних об'єктів для створення дієтичної добавки-синбіотика з пребіотиком фруктоолігосахаридами (FOS). Це дозволяє обґрунтувати їх комбіноване застосування для відновлення нормальної мікробіоти кишечника.

*L. rhamnosus* GG, виділений у 1983 році дослідниками Sherwood Gorbach та Barry Goldin, вирізняється високою стійкістю до кислого рН шлункового соку та жовчних кислот, ефективною колонізацією слизової кишечника, зниженням ризику антибіотикоасоційованої діареї та імуномодулюючою дією, підтвердженою численними клінічними випробуваннями. *L. acidophilus* характеризується грампозитивною паличкоподібною морфологією, активною ферментацією вуглеводів з продукуванням молочної кислоти, що знижує рН середовища, синтезом бактеріоцинів проти патогенів, участю у вітамінному обміні (група В) та нормалізації травлення. Прогнозований синергетичний ефект комбінації з FOS стимулюватиме ріст корисної флори, прискорюючи реабілітацію після антибіотикотерапії.

Запропонована синбіотична формула на основі *L. rhamnosus* GG та *L. acidophilus* PXN® 35 має потенціал для забезпечення високої ефективності у підтримці мікробіологічного балансу, профілактиці дисбіозу та імунореабілітації, що робить її перспективною для подальших досліджень і промислового виробництва в біотехнології.

### **Інноваційні біотехнології у створенні харчових продуктів з антиоксидантними властивостями**

**<sup>1</sup>Цехмістренко С. І., <sup>2</sup>Данченко О. О., <sup>1</sup>Бітюцький В. С.,**

**<sup>1</sup>Цехмістренко О. С.**

<sup>1</sup>Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква, Україна

<sup>2</sup>Таврійський державний агротехнологічний університет імені Дмитра Моторного,

м. Мелітополь, Україна

svetlana.tsehmistrenko@gmail.com

Сучасна харчова біотехнологія дедалі активніше орієнтується на створення продуктів, які поєднують високу харчову цінність із вираженим функціональним потенціалом. Одним із найперспективніших напрямів у цій сфері є розроблення харчових продуктів з антиоксидантними властивостями,

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ  
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ  
XXXII МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

15–17 квітня 2026 року  
м. Харків

Харків  
НФаУ  
2026

**Мета дослідження.** Дослідження та обґрунтування способів структурної модифікації біополімерного дерматосумісного антифрикційного гелю для забезпечення його стійкості до від'ємних та надкритичних температурних впливів в умовах промислового виробництва.

**Матеріали та методи.** У дослідженні використано аналітичні методи: проведено систематизацію та класифікацію даних наукової літератури з питань структурної модифікації біополімерного гелю для забезпечення його стійкості до температурних впливів, застосовано абстрактно-логічний метод для узагальнення отриманих даних і формулювання висновків.

**Результати дослідження.** Аналіз виявив, що особливості складу класичних гідрогелів, в яких високий вміст води та термочутливих білків, обмежують їх застосування в екстремальних середовищах. Для адаптації захисного складу до критичних температур без втрати властивостей демпфування та дерматосумісності було визначено такі методи модифікації компонентів:

- впровадження антифризних білків та кріопротекторів для захисту від від'ємних температур. Використання рекомбінантних білків у комбінації з глибокими евтектичними розчинниками (наприклад, солями холіну (але є й інші замітники) та пропіленгліколем дозволяє запобігти кристалізації води. Це забезпечує збереження гнучкості, антифрикційних властивостей (за рахунок муцинів) та провідності гелю при температурах до -50 °С;

- використання трегалози для захисту від надкритичних температур та теплового шоку. Інтеграція цього природного дисахариду в полімерний каркас (бактеріальна целюлоза та хітозан) дозволяє створити склоподібну захисну матрицю навколо білкових структур. Це запобігає денатурації глікопротеїнів і не дає складу «закипіти» при екстремальному нагріванні;

- біотехнологічний синтез компонентів. Для масштабування виробництва економічно доцільним є використання генномодифікованих мікроорганізмів, здатних у єдиному біореакторному циклі синтезувати бактеріальну целюлозу, муцини та рекомбінантні антифризні білки разом чи частково, що знижує загальну собівартість продукту.

**Висновки.** Нові науково обґрунтовані підходи до модифікації органогідрогелів сприятимуть створенню принципово нового класу захисних матеріалів. Інтеграція антифризних білків та трегалози в матрицю на основі бактеріальної целюлози та муцинів вирішує ключову проблему температурної деградації біополімерів. Розроблення промислових біотехнологій отримання такого складу дозволить розширити асортимент медичних ранових покриттів, здатних безперервно функціонувати в екстремальних кліматичних умовах.

#### **ОБґРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ПРЕБІОТИЧНОГО КОМПОНЕНТА ДЛЯ СИНБІОТИЧНОЇ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ НА ОСНОВІ ЛАКТОБАКТЕРІЙ**

Хупенія К.Г.

Науковий керівник: Двінських Н.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

begunova1203@gmail.com

**Вступ.** Сучасні синбіотичні дієтичні добавки поєднують пробіотичні штами з пребіотиками для підвищення виживання корисних бактерій у шлунково-кишковому тракті та посилення їх функціональної активності. Одним із ключових етапів розробки таких продуктів є обґрунтований вибір пребіотичного компонента. Нами при підборі складу дієтичної синбіотичної добавки на основі двох добре вивчених штамів: *Lactobacillus rhamnosus* GG

ATCC 53103 та *Lactobacillus acidophilus* PXN® 35™ у вигляді рідкої форми (краплі в кукурудзяній олії) було розглянуто два найпоширеніші пребіотики – інулін та фруктоолігосахариди (FOS).

**Мета дослідження.** Обґрунтувати оптимальний пребіотичний компонент для синбіотичної дієтичної добавки з метою забезпечення максимальної ступені виживання та функціональної активності обраних штамів лактобактерій у рідкій олійній формі.

**Матеріали та методи.** Проведено порівняльний аналіз літературних даних та експериментальних результатів щодо впливу інуліну та FOS на ріст, виживання та метаболічну активність *L. rhamnosus* GG і *L. acidophilus*. Оцінювалися такі критерії:

- швидкість утилізації пребіотика штамми;
- вплив додавання пребіотика на кількість життєздатних клітин (КУО);
- стабільність у модельних системах при симульованих шлунково-кишкових умовах;
- технологічна сумісність з олійним носієм;
- органолептичні та фізико-хімічні характеристики готового продукту.

Використовувалися дані досліджень *in vitro*, мета-аналізів та результати власних попередніх експериментів (визначення КУО методом посіву на MRS-агар, активності кислотоутворення та антагоністичної активності по відношенню до тест-штамів тощо).

**Результати дослідження.** Аналіз показав, що обидва пребіотики селективно стимулюють ріст лактобактерій, проте виявлено відмінності. FOS (ступінь полімеризації 2–8) демонструє кращу сумісність з *L. rhamnosus* GG, сприяючи швидкій колонізації та підвищенню кількості КУО у модельних системах. Інулін (ступінь полімеризації 10–60) краще підтримує метаболічну активність *L. acidophilus* та забезпечує вищу стабільність бактерій під час зберігання в олійній формі завдяки меншій гігроскопічності. У рідкій формі FOS забезпечує кращу розчинність і менший ризик осаду, тоді як інулін позитивніше впливає на вироблення коротколанцюгових жирних кислот. Оптимальна концентрація пребіотика становить 300–500 мг на дозу.

**Висновки.** Для синбіотичної добавки «Лактіале GG-Плюс» у формі рідких крапель рекомендовано використання фруктоолігосахаридів (FOS) як пребіотичного компонента. Такий вибір забезпечує кращу сумісність з обома штамми лактобактерій, вищу виживаність у шлунково-кишковому тракті та технологічну зручність виробництва. Інулін може бути розглянутий як альтернативний варіант або компонент комбінованої пребіотичної суміші для посилення імунологічного ефекту. Результати дослідження дозволяють оптимізувати склад синбіотика та підвищити його ефективність для підтримки мікрофлори кишечника.

## НАНОКАПСУЛЮВАННЯ БІОАКТИВНИХ РЕЧОВИН У ХАРЧОВИХ СИСТЕМАХ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЇХ БІОДОСТУПНОСТІ

Шгоян М.Х.

Науковий керівник: Філіпцова О.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна  
shgoyanmilana@gmail.com

**Вступ.** Сучасна концепція здорового харчування базується на використанні біоактивних речовин (вітамінів, поліфенолів тощо), проте більшість із них є вкрай нестійкими до дії світла, кисню та температур. Головною проблемою залишається їхня низька біодоступність – здатність