

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ІНОВАЦІЙНИХ ОСВІТНІХ ТЕХНОЛОГІЙ

ДОПУСТИТИ ДО ЗАХИСТУ

Завідувач кафедри

_____ Барановський М.М.

«___» _____ 2020р.

ДИПЛОМНА РОБОТА

(ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА)

ВИПУСКНИКА ОСВІТНЬО-КВАЛІФІКАЦІЙНОГО РІВНЯ

«МАГІСТР»

Тема: Удосконалення технології виробництва Міцелору

Виконавець: студентка гр. БР-101Мз, Дубинська Н.С.

Керівник: д.б.н., професор, Гаркава К.Г.

Консультанти з розділів:

Охорона праці – доц.каф. (ПБ)

Охорона навколишнього природного середовища – доц. каф. екології (ПБ)

Нормоконтролер: асистент каф. біотехнології Лазарев В.Г.

Київ 2020

НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Інститут іноваційних освітніх технологій
Кафедра біотехнології
Спеціальність – 162 «Біотехнології та біоінженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
Барановський М.М.
« ____ » _____ 2020 р.

ЗАВДАННЯ

на виконання дипломної роботи
Дубинської Наталії Сергіївни

1. Тема роботи: «Удосконалення технології виробництва Міцілору»,
затверджена наказом ректора від _____ 202_ р. _____
2. Термін виконання роботи: з _____ р.
3. Вихідні дані роботи: технічна документація підприємства, біологічно активні речовини, інструкції для застосування лікувальних засобів, лабораторні дослідження біологічно активних речовин.
4. Зміст пояснювальної записки:
_____ -
5. Перелік обов'язкового графічного (ілюстративного) матеріалу: карта розташування фармацевтичного заводу, генеральний план території заводу, принципові технологічні схеми виробництва капсул.

6. Календарний план–графік

№	Завдання	Термін виконання	Відмітка про виконання
1	Узгодження змісту дипломної роботи з керівником	25.11.19 -	
2	Підбір літератури по темі диплому		
3	Складання плану досліджень та схеми дипломної роботи		
4	Написання першого та другого розділів дипломної роботи		
5	Систематизація отриманого матеріалу та написання третього розділу дипломної роботи		
6	Оформлення результатів дослідження		
7	Написання висновків		
8	Оформлення дипломної роботи		
9	Перевірка дипломної роботи керівником		
10	Попередній захист дипломної роботи		
11	Захист дипломної роботи		

7. . Дата видачі завдання: « _____ » _____ 2019р.

Керівник дипломної роботи _____ /Гаркава К.Г./
(підпис керівника)

Завдання прийняв до виконання _____ /Дубинська Н.С./
(підпис випускника)

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до дипломної роботи «Удосконалення виробництва препарату Міцерол»: 62 сторінки, 12 рисунків, 17 літературних джерел.

Предмет дослідження — препарат на основі *Saccharomyces cerevisiae* у формі капсул.

Об'єкт дослідження — капсульні форми препарату Міцерол.

Мета роботи — покращити виробництво препарату Міцерол завдяки удосконаленню капсули.

Актуальність. Актуальність даної теми зумовлена необхідністю створення фармацевтичних препаратів для лікування розладів шлунку та підтримання нормальної мікрофлори кишковика, а саме препаратів, які б розчинялись насамперед у кишковому, зберігачи бажану активність ферментів. Широкі можливості призначення лікарських препаратів у формі капсул зумовили збільшення їх виробництва і споживання. Так, за кордоном серед дозованих лікарських препаратів промислового виробництва препарати в капсулах займають 3-тє місце після таблеток і ампулованих розчинів. В Україні номенклатура капсульованих препаратів знаходиться на стадії розвитку, розширюючись з кожним роком, і кишковорозчинні капсули зарекомендували себе як кращу альтернативу звичайній твердій капсулі. Вплив препарату Міцерол на організм людини значно покращиться, якщо замінити звичайну желатинову капсулу на кишковорозчинну.

Ключові слова: капсули, спансули, лікарський засіб, препарат, біологічний агент, мікрофлора, технологія.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	
РОЗДІЛ 1 Літературний огляд.....	
1.1 Опис препарату та класифікація.....	
1.2 Класифікація дріжджів <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
1.3. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> та їх застосування.....	
1.1.3 Життєвий цикл та морфолого-культуральні ознаки.....	
1.5 Характеристика біологічного агента.....	
1.6 Капсули та їх виробництво.....	
РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи досліджень.....	
2.1 Виробництво капсульованих лікарських форм.....	
2.1.1 Методи виготовлення капсульної основи.....	
2.2 Автомати для наповнення капсул.....	
2.2 Виробництво кишковорозчинних капсул.....	
2.3 Виробництво кишковорозчинних капсул.....	
2.3.1 Ентеросолюбільність кишковорозчинних капсул.....	
2.3.2 Створення капсул з ентеросолюбільною оболонкою.....	
РОЗДІЛ 3 Результати по досліддам.....	
3.1. Випробування капсул на вплив кислого середовища.....	
3.2. Контроль якості капсул.....	
4.1. Небезпечні та шкідливі виробничі фактори під час виробництва препарату Міцерол.....	

ВСТУП

Лікарський засіб Міцерол належить до групи антидіарейних мікробних препаратів. Відновлює нормальну мікрофлору кишечника, має виражений етіопатогенетичний антидіарейний ефект. Проходячи через шлунково-кишковий тракт, бактерії *Saccharomyces cerevisiae lipolitica* захищають нормальну кишкову мікрофлору кишечника. В його складі основний елемент – лимонна кислота, яка виробляється за рахунок сухої мікробної маси живих клітин *Saccharomyces cerevisiae lipolitica*. В кожній капсулі міститься не менш як 10^7 КУО кожного штаму. У різних патентах повідомляється про використання спеціально селекціонованих мутантних штамів дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* для одержання лимонної кислоти (яка є основою препарату Міцерол). Раніше ці дріжджі позначалися як вид *Saccharomyces cerevisiae* або *Saccharomycopsis*. Фактично, найменування *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomycopsis* і *Yarrowia lipolytica* є синонімами. Штами Y. продукують лимонну кислоту при їх культивуванні на середовищі, що

містить різні сполуки: глюкозу, н-алкани, ацетат, гліцерин, етанол в якості джерел вуглецю.

При культивуванні диких штамів на середовищі з різними джерелами вуглецю накопичується лимонна кислота зі значним домішком ізолимонної кислоти. Так на середовищі з н-алканами синтезуються приблизно рівні кількості лимонної і ізолимонної кислоти.

Мутантний штам *S. N1*, відомий як продуцент лимонної кислоти з парафіну, при зростанні на середовищі, що містить етанол як єдине джерело вуглецю, продукує лимонну і ізолимонну кислоти в концентрації 4,7 і 0,5 г/л. Вивчення продуцента лимонної кислоти – *Saccharomyces cerevisiae* є доцільним і актуальним на сьогоднішній день. Адже ці дріжджі є одними із найефективніших та непатогенних мікроорганізмів, невибагливі до поживного середовища. Лимонна кислота широко використовується у фармацевтичній і харчовій промисловості для отримання детергентів і для багатьох інших цілей. В останні роки дріжджі розглядалися в якості перспективних продуцентів різних речовин, включаючи органічні кислоти. Зазвичай використовують дріжджі роду *Saccharomyces cerevisiae*, а саме *S.* , *S. fibrae*, *S. subtropicalis*, *S. guilliermondii*, *S. oleaophila* і *S. zeylanoides*. Виробництво лимонної кислоти засноване на культивуванні дріжджів *S.* та грибів *Aspergillus niger*.

Препарат Міцерол виготовляють у вигляді капсул. У фармації капсула — це тверда лікарська форма з м'якою чи твердою оболонкою, що містить одну дозу однієї або більше діючих речовин. Перші повідомлення про капсули як лікарську форму виявлені в Папірусі Еберса, датованому приблизно 1500 р. до н. е. Наступне згадування — у 1730 р., коли венеціанський фармацевт де Паулі виготовив облатовану капсулу з метою «сховати» поганий смак чистого терпентину. Через 100 років (1833) у Парижі був виданий патент фармацевтам Моте і Дюблан, які застосували оригінальний спосіб одержання желатинових капсул — занурення шкіряних мішечків із ртуттю в розплав желатину. У 1874 р. Х'юбел із Детройта сконструював промисловий апарат для одержання капсул методом занурення і вперше були отримані капсули у великій кількості. Він також запропонував систему

нумерації розмірів капсул. Широкі можливості призначення лікарських препаратів у формі капсул зумовили збільшення їх виробництва і споживання. Так, за кордоном серед дозованих лікарських препаратів промислового виробництва препарати в капсулах займають 3-тє місце після таблеток і ампулованих розчинів.

РОЗДІЛ 1

Літературний огляд

Препарат Міцерол складається із сухих дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Кілька видів дріжджів, особливо *Saccharomyces cerevisiae* широко використовуються у генетиці і клітинній біології як модельний організм. Це значною мірою відбувається тому, що клітинний цикл та фізіологічні процеси клітин дріжджів дуже подібні до відповідних процесів людських клітин, і тому основні клітинні механізми, такі як реплікація ДНК, рекомбінація, поділ клітини і метаболізм, мають багато спільних рис. Перші класифікації різних видів дріжджів можна спостерігати у визначнику бактерій Берджи, том 1. У різних патентах повідомляється про використання спеціально селекціонованих мутантних штамів дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* для одержання лимонної кислоти. Раніше ці дріжджі позначалися як вид *Saccharomyces cerevisiae* або *Saccharomycopsis*. Фактично, найменування *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomycopsis* і *Saccharomyces cerevisiae* є синонімами. Характеристика цих дріжджів наведена у статті «Вивчення молекулярного механізму адаптації дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*» Гусєва М.А., Епова Є.Ю., Осипенкове О.В., Єлагіна Є.М., Шевельов А.Б. Також багато інформації щодо штамів цих дріждей у низці статей «Вікі історії та сучасність» - К.: Альтерпрес, 2011. – 442 с. Інститут ботаніки ім. М.Г. Холодного НАН України (1921). У монографії узагальнено результати багаторічних досліджень авторів та літературні дані щодо родини дріжджів. Нині мікологи вивчають грибні гени, щоб розшифрувати численні їх риси, які в далекому минулому вони досліджували, вивчаючи морфологію та інші характерні особливості цих організмів. Гриби також привертають увагу науковців інших дисциплін. Серед останніх – пошук у різних екстремальних біотопах корисних грибів, які можуть знадобитися для різних потреб, зокрема, терапевтичних. Як відомо, *Saccharomyces cerevisiae* - продуцент ряду протеаз і ліпаз, здатна засвоювати парафіни. Потенційно може використовуватися для виробництва дріжджового білка з вуглеводнів. Активний продуцент лимонної кислоти.

Багато нових областей пошуку, включаючи використання мікроорганізмів, у тому числі грибів, для біосинтезу наноматеріалів. Ця робота містить 14 розділів, написаних експертами в своїх галузях, і охоплює дані щодо грибів з різних місцезнаходжень, таких як повітря, вода (прісна та морська) та місцезнаходження, про їх вплив на навколишнє середовище, а також їх охорону. Також у даній дипломній роботі представлена інформація з книги «Мікологія» заубіжних авторів Voytyuk S.O., Heluta V.P., Wasser S.P., Nevo E. Biodiversity of the Powdery Mildew Fungi (Erysiphales, Ascomycetes) of Israel /M.G. Kholodny Institute of Botany of NASU, Institute of Evolution University of Haifa.» – A.R.G. Gantner Verlag K.G., 2008. – 290 p. – Тираж 1000 прим. Книга є сьомою з серії «Biodiverstiy of Cyanoprocaryotes, Algae and Fungi of Israel». Вона присвячена борошнесторосяним грибам (порядок Erysiphales, Ascomycota), які належать до найнебезпечніших паразитів рослин. У книзі наведені відомості про видовий склад, морфологію, біологію та систематику цих грибів. Також там є інформація про *Saccharomyces cerevisiae*. Порядок Erysiphales представлений 64 видами, що належать до 8 родів. Подано синоніміку, місцезнаходження та дати збору борошнесторосяних грибів, детальні описи видів, що базуються на морфологічних ознаках, отриманих за допомогою світлових та сканувальних, а також електронних мікроскопів. Також у монографії «Фізіологія рослин» Косаковська І.В. «Гриби, що використовуються в медицині» /Институт ботаники им. Н.Г. Холодного НАН Украины. – К.: Фитосоциоцентр, 2008. – 151 с.– Тираж 150 экз. - узагальнено оригінальні та літературні дані досліджень деяких видів грибів. Наведені відомості щодо відкриття стресових білків, їхньої класифікації, локалізації в різних компартментах рослинної клітини, можливих функцій. Особливу увагу приділено вивченню впливу грибів на організм людини, впливу гама-радіації на біосинтез стресових білків, участі стресових білків в адаптації фотосинтезу до дії негативних зовнішніх впливів, можливій ролі фітогормонів в утворенні стресових білків. Нове видання книги «Мікологія» Kirk P.M., Cannon P.F., Minter D.W /International Mycological Institute, M.G. Kholodny Institute of Botany NASU. – Wallingford (UK). CABI Europe-UK, 2008. – 771 p. – Тираж 10000 прим. є розширеним та містить багато нових даних у порівнянні з

попереднім 9-м виданням 2001 року. Книга базується на новій класифікації Царства Грибів, побудованій за результатами сучасних філогенетичних досліджень. Продовжена інтеграція групи анаморфних грибів до певних родів Ascomycota, представлена ревізія класифікації Basidiomycota. Книга містить близько 21 000 спеціальних статей із питань систематики, фізіології, біохімії, екології грибів та інших організмів, що традиційно вивчаються мікологами, та деяким прикладним аспектам мікології. Крім того, тут є також короткі біографії видатних мікологів. Найбільш повно представлені родові таксони грибів, подані посилання на сучасні публікації. Такж взята інформація з деяких наукових видань: «Ботаніка. Охорона фіторізноманіття. Методичні аспекти впровадження міжнародної програми Важливі ботанічні території» в Україні /під ред. Андрієнко-Малюк Т.Л., Онищенко В.А /Інститут ботаніки ім. М.Г. Холодного НАН України. – К.: В-во "Арістей", 2008. – 43 с. (2,5 ум.-др. арк.). – Тираж 300 прим. У книзі проведений аналіз критеріїв виділення важливих ботанічних територій (ІРА) в аспекті адаптації міжнародної програми ІРА до умов України. Наводяться списки видів флори України для виділення ІРА за критеріями А(I), А(II), А(III), А(IV) (види під загрозою) і список індикаторних видів біотопу G1 „широколистяні листопадні ліси” для виділення ІРА за критерієм В (видове багатство). Книга містить також список біотопів України, які потребують охорони в Європі згідно резолюції № 4 Постійного комітету Бернської конвенції, для виділення ІРА за критерієм С. Проведено аналіз широколистяних лісів України за критеріями В і С. Наведено характеристики восьми ділянок, включених в базу даних ІРА. Тримовний словник назв судинних рослин флори України створено на підставі зведення з таксономічного складу флори України „Vascular plants of Ukraine. A nomenclatural checklist” (Mosyakin, Fedoronchuk, 1999), опрацювання численних словників, у т.ч. етимологічних, критично переглянуті відомі російські й українські назви судинних рослин флори України й приведені їх у якомога більшу відповідність з авторською латиною. До вже відомих назв рослин додано ще близько 800 (для видів і родів, раніше відсутніх у флористичних зведеннях по Україні), але головне – було запропоновано понад 1600 їх назв, які більш коректно відображають авторські латинські назви. Збірник

охоплює широке коло проблем, вирішенням яких займаються молоді науковці-ботаніки в Україні, країнах СНД та далекого зарубіжжя. Основна увага приділена проблемам систематики рослин, флористики, геоботаніки, фітосозології, екології, а також експериментальної ботаніки. Тези доповідей учасників конференції відображають головні напрямки розвитку ботанічної науки в Україні та сусідніх державах, сучасний рівень ботанічних досліджень молодих учених.

Викладено методичні вказівки щодо виконання 57 лабораторно-практичних робіт із цитології, гістології, морфології та анатомії вегетативних органів, а також систематики рослин. Коротко висвітлено теоретичні відомості щодо будови рослин, їх клітин, тканин, органів та різноманітності рослинного світу.

В процесі написання цієї дипломної роботи також було використано посібник-словник «Екологія. Скиба Ю.А., Царенко О.М., Ющик В.В та ін. Словник екологічних термінів до курсу «Основи екології» /Національний педагогічний університет ім. М.П. Драгоманова, Інститут ботаніки ім. М.Г. Холодного НАН України. – К.: НПУ ім. М.П. Драгоманова, 2008. – Тираж 200 прим. В словнику подані основні екологічні терміни, які використовуються при викладанні курсу „Основи екології”. Словник розрахований на студентів небіологічних спеціальностей та широке коло читачів, які цікавляться питаннями екології. В ньому також наведені відомості про особливості взаємовідносин рослин з навколишнім середовищем, основні закономірності впливу екологічних чинників на рослини. До кожного заняття подано методичні рекомендації щодо вивчення різноманітних екологічних груп, вказані деталі морфолого-анатомічної будови рослин, на які слід звернути увагу. Посібник розрахований на студентів спеціальності „Екологія та охорона навколишнього середовища”.

1.1 Опис препарату та класифікація

Опис АТС та класифікація лікарського препарату

Опис препарату наведено в табл. 1.1.1 за нормативно-директивними документами МОЗ України.

Нормативна документація на препарат «Міцерол»

Назва:	MICEROL-RATIOPHARM®
Міжнародна непатентована назва:	Micrl drug
Виробник:	Рентчлер Фарма ГмбХ, Німеччина (Rentschler Pharma GmbH, Germany)
Лікарська форма:	Капсули
Форма випуску:	Капсули тверді, кислотостійкі № 20, № 30
Діючі речовини:	1 тверда капсула містить 250 мг сухих дріжджів <i>Saccharomyces cerevisiae</i> HANSEN CBS 5926
Допоміжні речовини:	кремнію діоксид колоїдний безводний, вода очищена, гіпромелоза.
Фармакотерапевтична група:	Антидіарейні мікробні препарати. Код АТС А07FA02
Показання:	Симптоматичне лікування гострої діареї, зумовленої порушенням фізіологічної мікрофлори тонкої і товстої кишок під час лікування антибіотиками та сульфаніламидами; профілактика і симптоматичне лікування діареї під час подорожей; як допоміжний засіб при лікуванні тривалих (хронічних) форм вугрового висипу.
Термін придатності:	24 місяці
Номер реєстраційного посвідчення:	UA/8787/01/01
Термін дії посвідчення:	з 15.08.2008 по 15.08.2023
АТ код:	A07F
Наказ МОЗ:	464 від 15.08.2008

Дріжджові гриби пригнічують ріст патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, таких як *Proteus mirabilis* і *vulgaris*, *Salmonella typhi* та *typhimurium*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Shigellae*, грибів *Saccharomyces cerevisiae albicans*.

Saccharomyces cerevisiae захищають також від негативного впливу *Clostridium difficile*, а також холерного вібріона. Ферментативна активність обумовлена підвищенням активності ферментів тонкого кишечника (лактази, сахарази, мальтази). Одним з механізмів, за допомогою якого *Saccharomyces cerevisiae* надає імунозахисну дію в шлунково-кишковому тракті, є стимуляція більш ефективної імунної реакції слизової оболонки людини на антигени. Після перорального застосування швидко досягається висока концентрація *Saccharomyces cerevisiae* в товстому кишечнику, яка підтримується протягом доби. *Saccharomyces cerevisiae* не потрапляють в системний кровотік і в мезентеріальні лімфатичні вузли. Після припинення лікування *Saccharomyces cerevisiae* повністю виводяться з калом протягом 3-5 днів.

Огляд препарату Міцерол та інструкція до застосування наведені нижче.

Фото препарату Міцерол:



(рис.1.1)

Склад лікарського засобу Міцерол

Діюча речовина: 1 тверда капсула містить 250 мг сухих дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*; допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, вода очищена, гіпромелоза.

Лікарська форма

Капсули.

Фізико-хімічні властивості

Капсула з прозорою оболонкою, що містить гранули світло-коричневого кольору.

Назва і місцезнаходження виробника

Виробник продукції in bulk, країна: Рентчлер Фарма ГмбХ, Німеччина (Rentschler Pharma GmbH, Germany).

Виробник кінцевого продукту: С.П.М. КонтрактФарма ГмбХ & Ко КГ, Німеччина (С.Р.М. ContractPharma GmbH & Co KG, Germany), **заявник:** ратіофарм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина (ratiopharm International GmbH, Germany).

Фармакотерапевтична група

Антидіарейні мікробні препарати. Код АТС А07FA02

Фармакологічні властивості

Дріжджові гриби *Saccharomyces cerevisiae*, які є діючою речовиною лікарського засобу Міцерол-ратіофарм, здатні пригнічувати ріст патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, таких як *Proteus mirabilis* і *vulgaris*, *Salmonella typhi* та *typhimurium*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Shigella*, грибів *Saccharomyces cerevisiae albicans*.

Saccharomyces cerevisiae захищають також від негативного впливу *Clostridium difficile*, а також холерного вібріону.

Показання для застосування

Для дорослих і дітей віком від 2 років:

- симптоматичне лікування гострої діареї, зумовленої порушенням фізіологічної мікрофлори тонкої і товстої кишок під час лікування антибіотиками та сульфаніламидами;
- профілактика і симптоматичне лікування діареї під час подорожей;
- профілактика діареї, пов'язаної з годуванням через зонд;
- як допоміжний засіб при лікуванні тривалих (хронічних) форм вугрового висипу.

1.2 Класифікація дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*

(*Saccharomyces cerevisiae*) — один з видів дріжджів. Це найбільш відомий та важливий для людини вид дріжджів унаслідок їх використання здавна в пекарстві та пивоварінні. Вважається, що вони були спочатку ізольовані із шкірок винограду (дріжджі можна побачити як один з компонентів тонкого білого наліту на шкірці деяких кольорових і темних плодів, наприклад слив, вони існують серед воску кутикули). Цей мікроорганізм відповідає за найзагальніший тип бродіння. *Saccharomyces cerevisiae* має клітини овальної форми, 5—10 мкм в діаметрі. Він відтворюється за допомогою брунькування.

Saccharomyces cerevisiae — один з найбільш інтенсивно досліджених еукаріотичних модельних організмів в молекулярній і клітинній біології, подібно до *Escherichia coli*, як модельної бактерії. Він корисний у дослідженні клітинного циклу, тому що його легко вирощувати, але, як еукаріот, він розділяє складну внутрішню структуру тваринних та рослинних клітин. Геном *S. cerevisiae* був першим повністю секвенованим еукаріотичним геномом.

Назва «*Saccharomyces*» походить з грецької мови, та означає «цукрова цвіль». «*Cerevisiae*» походить з латинської мови і означає «пивний».

Дріжджі класифікують за способами їх вегетативного розмноження (брунькування, ділення), здатністю до споруутворення, а також за фізіологічними ознаками. Перша класифікація базувалася лише на морфолого-фізіологічних властивостях дріжджів, наступна класифікація враховувала й належність видів до певних місць існування та їх адаптацію до цих умов. У 1984 р. опубліковано класифікацію Н.Дж.В. Крегер-ван Рій, яка впродовж майже 16 років вважалася найповнішою.

У 1998 р. опубліковано четверте видання визначника дріжджів за редакцією американських учених К.П. Куртцмана та Дж.В. Фела. Згідно з цим виданням аспорогенні дейтероміцетні дріжджі не існують як самостійний окремий таксон, а належать до аско- та базидіоміцетних дріжджів.

У 2000 р. опубліковано філогенетичну класифікацію дріжджів К.П. Куртцмана (табл.2.1). У 2006 р. опубліковано філогенетичну класифікацію аскоміцетних дріжджів, за якою *Saccharomyces cerevisiae* (синонім *Saccharomyces cerevisiae*) займає таке положення (табл. 2.1):

Таблиця 2.1.

Класифікації *Saccharomyces cerevisiae*

Таксономічна група	Класифікація Н.Дж.В. Крегер-ван Рій (1984 р.)	Класифікація К.П. Куртцмана	Філогенетична класифікація аскоміцетних дріжджів
Відділ	<i>Eumycota</i>	-	-
Підвідділ	<i>Deuteromycotina</i>	-	<i>Saccharomycotina</i>
Клас	<i>Blastomycetes</i>	<i>Hemiascomycetes</i>	<i>Saccharomycetes</i>

Порядок	-	<i>Saccharomycetales</i> (синонім <i>Endomycetales</i>)	<i>Saccharomycetales</i> <i>insertae sedis</i>
Родина	<i>Cryptococcaceae</i>	<i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiaeceae</i>	<i>Saccharomycopsidaceae</i>
Рід	<i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i>	<i>Yarrowia</i>
Вид			

1.3 *Saccharomyces cerevisiae* та їх застосування

Saccharomyces cerevisiae є видом дріжджів, що використовується майже виключно для приготування печеного дріжджового хліба. Дріжджі зумовлюють спиртове бродіння з утворенням безлічі вторинних метаболітів, що обумовлюють смакові і ароматичні якості хліба. Спирт випаровується при випіканні. Крім того, в тісті формуються міхури вуглекислого газу, що примушують його «підніматися», і що надають хлібу губчасту структуру і м'якість. Аналогічний ефект викликає внесення до тіста соди і кислоти (зазвичай лимонної), але в цьому випадку не утворюються смакові сполуки.

Борошно зазвичай бідне цукрами, необхідними для бродіння, тому в тісто додають яйця або цукор. Для отримання більшої кількості смакових сполук тісто проколюють або перемішують, вивільняючи вуглекислий газ, а потім знову залишають «підніматися». *Saccharomyces cerevisiae* широко використовується в пивоварінні (разом з деякими іншими видами: *Saccharomyces carlsbergensis* та *Brettanomyces* sp.) та відомий як «дріжджі верхнього бродіння», через те, що звичайно спливає на поверхню ємності протягом бродіння. Пиво, при виготовленні якого використовувалися дріжджі верхнього бродіння, називається елем, тому ці дріжджі інколи називаються «елевими». Ці дріжджі не в змозі споживати деякі цукри, в

результаті чого пиво стає більш солодким та «фруктовим». Унаслідок високої вартості комерційних систем збагачування води вуглекислим газом, необхідним для водних рослин, отримання вуглекислого газу за допомогою дріжджів — популярна серед акваріумістів практика. Культура дріжджів загалом підтримується в пластмасових пляшках і зазвичай забезпечує одну бульбашку CO₂ кожні кілька секунд. Для забезпечення розчинення газу використовується багато різних підходів.

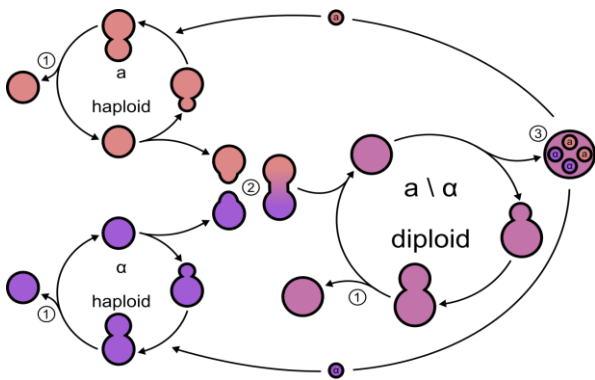
Saccharomyces cerevisiae є опортуністичним патогеном з порівняно низькою вірулентністю. Незважаючи на широке застосування цього мікроорганізму як в промисловості, так і в домашніх умовах, випадки викликаних ним інфекцій зустрічаються нечасто. Дріжджі даного виду зустрічаються на шкірі, на слизових ротової порожнини, глотки, шлунково-кишкового тракту здорових людей. Зокрема, одна оглядова публікація, узагальнюючи дані ряду досліджень, вказує на наявність *S. cerevisiae* в 6% зразків, взятих з кишечника здорових людей. Деякі фахівці вважають *S. Cerevisiae* частиною здорової мікрофлори шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів і слизових оболонок людини. Інші припускають, що дріжджі цього виду, які виявляються в організмі людини, мають зовнішнє походження (надходять з їжею) і можуть затримуватися лише протягом деякого часу. Так, експерименти показують, що при навмисному прийомі дріжджів даного виду здоровими добровольцями, вони зникають з кишечника протягом п'яти днів після припинення прийому.

При певних умовах, наприклад, при зниженні імунітету, *Saccharomyces cerevisiae* може викликати у людини інфекційне захворювання. Зокрема, даний грибок іноді викликає у жінок вагініт. За даними ряду досліджень частка вагінітів, викликаних *S. cerevisiae*, може становити 0,45-1,06% від всіх випадків вагініту, викликаного дріжджовими грибами. Окремі випадки вагініту, викликаного *S. cerevisiae*, зв'язувалися медиками з використанням дріжджів для домашньої випічки. Також відомі випадки інфекцій ротової порожнини і глотки, викликаних *S. cerevisiae*.

1.4 Життєвий цикл та морфолого-культуральні ознаки

Клітини *Saccharomyces cerevisiae* можуть жити і рости у двох формах, гаплоїдній і диплоїдній. Гаплоїдні клітини здатні тільки до вегетативного розмноження, при якому клітини дріжджів діляться в результаті мітозу на дві клітини різного розміру (брунькування), а за умовами стресу ці клітини зазвичай просто вмирають.

Диплоїдні клітини (звичайніша форма) також здатні до мітозу і брунькування, але за умовами стресу вони проходять процес споруляції, мейозу, і утворюють гаплоїдні спори, що проростають у гаплоїдні клітини. Гаплоїдні клітини можуть мати один з двох типів спаровування, a і α . Клітини двох різних типів здатні до спаровування з утворенням диплоїдної клітини, що є примітивною формою статевого розмноження. Тип спаровування визначається єдиним генетичним локусом, MAT, який у свою чергу управляє статевою поведінкою як гаплоїдних, так і диплоїдних клітин. За допомогою генетичної рекомбінації, гаплоїдні клітини можуть перемикати тип спаровування на кожному клітинному циклі. (рис.1.1)



(рис.1.1)

Культура *Saccharomyces cerevisiae* представлена овальними, видовжено-овальними, округлими клітинами розміром 4,6–6,0x4,5–12,5 мкм. Також зустрічаються невеликі округлі клітини 2,0–2,5x3,0–3,5 мкм. Клітини поодинокі або в ланцюжках з 3–4 клітин (рис. 2.1). Брунькування полярне або латеральне. До третьої доби більшість клітин брунькується і утворюється псевдоміцелій.

Дріжджова клітина має клітинну стінку, до складу якої входять: манани та глюкани (полімери занози та глюкози) (50–90 %); білки, багаті незамінними

амінокислотами (7–10 %); мінеральні речовини (3–9 %). Клітинна стінка еластична, але дуже міцна. Товщина дорівнює 70–350 нм.

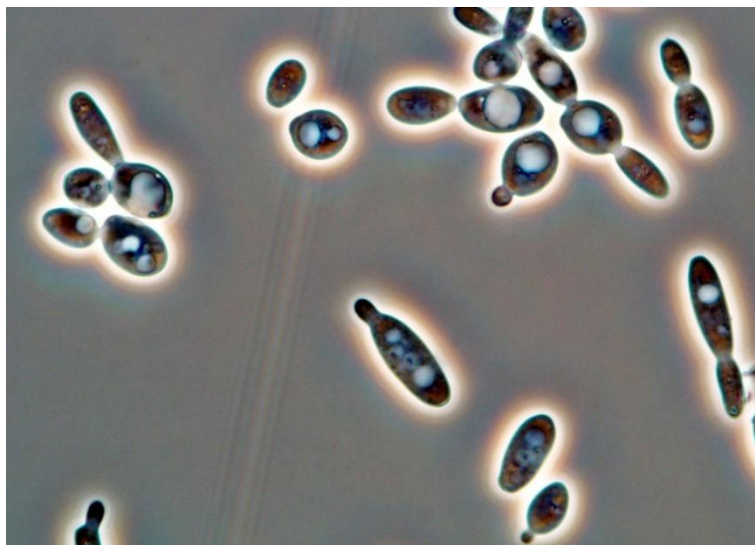


Рис. 1.2. Дріжджові клітини Saccharomyces cerevisiae при рості на гліцерині

Штрих на глюкозо-пептонному агарі безперервний, плоский, блискучий, кремово-білого кольору, пастоподібний, краї рівні.

Колонії кремового кольору, пастоподібні, злегка підняті в центрі, злегка шорсткі, тьмяні, з хвилястими краями (*рис. 1.3*).



Рис. 1.3. Колонії Saccharomyces cerevisiae

На 2 добу росту на рідкому глюкозо-пептонному середовищі утворюється тонка плівка, кільце на стінці, важкий осад на дні пробірки. Культура спори не утворює.

1.5. Характеристика біологічного агента.

Saccharomyces cerevisiae по відношенню до кисню – строгий аероб. За типом живлення – хемогетеротроф. Цукри не зброжує.

Асимілює: глюкозу, D-галактозу (повільно), L-сорбозу, D-рибозу, етанол, гліцерин, еритрит, адоніт, D-маніт, сорбіт і молочну, бурштинову, лимонну, глюконовою кислоти.

Не асимілює: сахарозу, мальтозу, лактозу, целобіозу, трегалозу, мелібіозу, рафінозу, меліцитозу, інулін, крохмаль, D-ксилозу, L- і D-арабінозу, рамозу, дульцит, інозит, D-глюкозамін і глюкуронову, 2-кетоглюконовою, 5-кетоглюконовою кислоти. Не асимілює нітрати .

Не здатний до росту в безвітамінному середовищі, потребує тіамін, не потребує біотин. Не здатний до росту на середовищі з 50% вмістом глюкози.

Оптимальне рН: 5,5 – 6,0. Не здатний до росту при температурі 37°C. Максимальна температура росту 35 °C. Розріджує желатин. Здатний до росту на алканах. Гідролізує сечовину.Продукує лимонну кислоту на глюкозі, гліцерині, етанолі, ацетаті, алканах, жирах.Штами *Saccharomyces cerevisiae* добре ростуть на агаризованому середовищі до складу якого входить дріжджовий екстракт, пептон, глюкоза, агар та вода.

Y. продукує лимонну кислоту при культивуванні на середовищі, що містить глюкозу, н-алкани, ацетат, гліцерин, етанол в якості джерел вуглецю.

Найефективніше поживне середовище для культивування Y. має такий склад, г/л:

- $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_2 - 2,0;$
- $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O} - 0,7;$
- $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 - 0,4;$
- $\text{NaCl} - 0,5;$
- $\text{K}_2\text{HPO}_4 - 0,1;$
- $\text{KH}_2\text{PO}_4 - 1,0;$
- дріжджовий кстракт – 0,3;
- етанол – 5,0;
- мікроелементи, мг/л: $\text{KI} - 0,1$, $\text{B} - 0,01$, $\text{Mn}^{2+} - 0,01$, $\text{Cu}^{2+} - 0,01$, $\text{Mo}^{6+} - 0,01$, $\text{Fe}^{2+} - 0,05$, $\text{Zn}^{2+} - 0,3$.

Станом на 03.12.2015 р. шлях метаболізму етанолу за гліколітичним шляхом для Y. має вигляд:

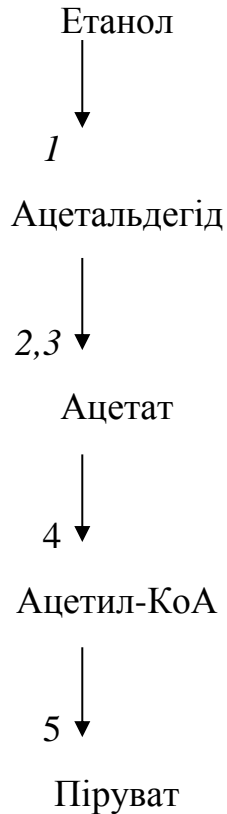


Рис. 1.4 Катаболізм етанолу шляхом гліколізу для Y. :

Ферменти: 1 – алкогольдегідрогеназа (КФ.1.1.1.1); 2 – алкогольдегідрогеназа НАД⁺ (КФ.1.2.1.3); 3 – алкогольдегідрогеназа НАДФ⁺ (КФ.1.2.1.5); 4 – ацетил-КоА синтетаза (КФ.6.2.1.1); 5 – піруват ферредоксин оксидоредуктаза бета субоніт (КФ.1.2.7.1).

1.6. Капсули та їх виробництво

Препарат Міцерол випускають у формі капсул. Це тверді, прозорі желатинові капсули, що вивільняють гранули лікарського засобу насамперед у шлунку. Капсули препарату Міцерол призначені для орального застосування.

Залежно від локалізації дії оральні капсули підрозділяють на такі групи:

- сублінгвальні (валідол, нітрогліцерин);

- шлунковорозчинні (вітаміни E, A);

- кишковорозчинні та ін.

За технологічним принципом капсули класифікують на:

- капсули тверді;

- капсули м'які;

- капсули кишковорозчинні;

- капсули з модифікованим вивільненням лікарських речовин.

Окрему групу складають капсули з регульованим вивільненням - ретард-капсули. Останніми роками проводяться роботи із створення м'яких еластичних капсул для жування. М'які капсули можуть мати сферичну, яйцевидну, довгасту або циліндричну форму з напівсферичними кінцями, зі швом або без нього. Капсули можуть бути місткістю від 0,1 до 1,5 мл. У них капсулюють в'язкі рідини, олійні розчини, пастоподібні лікарські речовини, які не вступають у взаємодію з формоутворюючою речовиною — желатином. Препарат Міцерол випускають у вигляді твердих желатинових капсул. Тверді желатинові капсули призначені для дозування сипких порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсулованих речовин. Вони мають форму циліндра з напівсферичними кінцями і складаються із двох частин — корпусу (тіла) і кришечки, що мають вільно входити одна в одну, не утворюючи зазорів. Для забезпечення «замка» в них є спеціальні канавки і виступи. Останніми роками з'явилися препарати у твердих желатинових капсулах із легкотекучими наповнювачами. Для запобігання можливого витікання із капсули їх піддають додатковій герметизації. Для цього застосовують спеціальні технологічні прийоми: термомеханічне або ультразвукове зварювання, накладення бандажу зі складнокомпонентних желатиновмісних розчинів, низькомолекулярна термічна герметизація, нанесення плівкового покриття на всю поверхню капсули тощо.

РОЗДІЛ 2

Матеріали та методи досліджень

2.1 Виробництво капсульованих лікарських форм

Препарат для дослідження та удосконалення – звичайна капсульна оболонка препарату Міцерол. Оболонку капсул виготовляють з желатину чи інших речовин, які можуть утворювати плівку з певними властивостями. До складу капсул також додають допоміжні речовини, що виконують різні функції: пластифікатори, антимікробні консерванти, стабілізатори, барвники, ароматизатори та ін. Капсули призначені для перорального, рідше для ректального, вагінального та інших шляхів введення. Залежно від місця дії капсули поділяються на сублінгвальні, шлунково-розчинні, кишково-розчинні, ректальні, вагінальні. Окрему групу становлять капсули з регульованою швидкістю і повнотою вивільнення активної субстанції. Капсули з модифікованим вивільненням мають у складі вмісту чи оболонки (або в обох одночасно) спеціальні допоміжні речовини, призначені для зміни швидкості або місця вивільнення діючих речовин. Вони можуть бути виготовлені покриттям твердих або м'яких капсул кислотостійкою оболонкою або наповнені гранулами чи частками, покритими оболонками.

Великі можливості використання саме капсульованих лікарських засобів зумовили збільшення їхнього виробництва і збільшили їх споживання. Наприклад, за кордоном серед різних дозованих фармацевтичних лікарських засобів, капсульовані препарати займають третє місце, на другому місці ампуловані розчини, на першому – таблетовані форми лікарських засобів.

Інтерес до желатинових капсул можна пояснити через їх високу біодоступність та цілий пласт переваг: вони комерційно виглядають зовні, їх досить легко прокотнути, також вони легко розчиняються під дією шлункового соку, лікувальна дія вмісту виявляється через 5-10 хв після введення а желатинова оболонка абсолютно непроникна для летких рідин, кисню повітря (що дуже важливо для зберігання засобів, які легко окиснюються) та різних газів. Використання капсульованих форм

зручне для речовин, що мають фарбувальний ефект або неприємний смак і запах, оскільки її руйнування і вивільнення діючих речовин відбувається в певному відділі травного тракту, і людина не відчуває смаку насамперед у ротовій порожнині, при використанні таблетованих форм неприємний смак важко уникнути. Тому саме капсули являють собою дуже перспективний продукт для застосування в педіатрії та геронтології. Найрізноманітніший асортимент капсульованих препаратів виготовляють за кордоном. Капсулюють лікарські речовини абсолютно різної хімічної природи та спрямованості дії. До складу капсул також додають різноманітні допоміжні препарати рослинного походження, антибіотики, вітаміни, протисудомні, снодійні, транквілізатори, антигельмінти, проносні, діуретики, анальгетики, складні комбінації вітамінів з різними мікроелементами. Найбільше комбінацій на ринку ацетилсаліцилової кислоти з такими речовинами як барбітурати, аскорбінова кислота, ефедрин та ін.). Крім лікарських препаратів, у капсули інкапсулюють різноманітні допоміжні харчові добавки, препарати, що використовуються у ветеринарії, різного роду косметичні засоби, наприклад, ароматизатори, рослинні олії і т.д.

Препарат Міцерол випускають у вигляді желатинових капсул. Капсули з прозорою оболонкою, що містять гранули світло-коричневого кольору. Одна тверда капсула містить 250 мг сухих дріжджів *Saccharomyces*, а також допоміжні речовини - кремнію діоксид колоїдний безводний, вода очищена, гіпромелоза.

Виробництво желатинових капсул являє собою складний технологічний процес, який складається з наступних стадій:

- приготування желатинової маси;
- формування оболонок з желатину;
- наповнення капсул;
- обробка капсул;
- контроль якості капсул (стандартизація).

У процесі виготовлення капсул стадії можуть поєднуватися.

Желатинова маса для одержання капсул повинна мати певні фізико-хімічні властивості, на які впливає якість желатину, склад капсульної основи і спосіб приготування капсульної основи.

2.1.1 Методи виготовлення капсульної основи

На сьогодні існують два методи виготовлення капсульної основи: із процесом набухання і без процесу набухання желатину.

Метод № 1.

Технологія першого методу пов'язана з високою концентрацією желатину і, як правило, застосовується для одержання капсул методом пресування.

Для приготування капсул з процесом набухання, желатин у реакторі заливають холодною водою з температурою 15—18 °С, залишають на 1,5 год. для набухання. Желатин, що набух розплавляють при температурі 45—75 °С при працюючій мішалці протягом 1 год. Реактор має бути обладнаний водяним кожухом з автотерморегулюванням. Після розчинення желатину до нього додають консерванти, пластифікатори та інші допоміжні речовини, продовжуючи перемішування протягом 0,5 год. Після відключення мішалки й обігріву желатинову масу залишають у реакторі протягом 1,5—2 год з підключенням вакууму для видалення з маси бульбашок повітря. Потім масу переміщують в термостатувальну ємкість де вона має знаходитися при температурі 45—60 °С (залежно від концентрації желатину) протягом 2,5—3 год. Потім масу можна капсулювати, перед початком капсулювання проконтролювавши величину в'язкості.

Метод № 2.

Для приготування желатинової маси без процесу набухання використовують таку послідовність дії:

1. Готують закритий реактор, обладнаний водяною оболонкою, автоматичним регулятором температури та мішалкою;
2. Вносять у реактор розрахований об'єм очищеної води і нагрівають до 70—75 °С.
3. У нагрітій воді послідовно розчиняють консерванти, пластифікатори та інші допоміжні речовини;
4. Завантажують желатин при включеній мішалці;
5. Мішалка перемішує його повного розчинення.

Далі роблять так само, як при одержанні маси з процесом набухання желатину, контролюють тимчасові параметри розчинення желатину, роботи мішалки і стабілізації желатинової маси.

Процес капсулювання проходить за умов термостатованого режиму при постійній температурі 40—45 °С.

2.2 Автомати для наповнення капсул

Для наповнення твердих желатинових капсул використовують автомати різних фірм, що відрізняються продуктивністю, точністю дозування (2-5%) і будовою дозатора. Залежно від сипучості і ступеня дисперсності (зернистості) фасованої лікарської речовини, автомати бувають з шнековими, вібраційними або вакуумними дозаторами.

Наповнення твердих желатинових капсул проводиться в п'ять операцій (рис. 2.1):

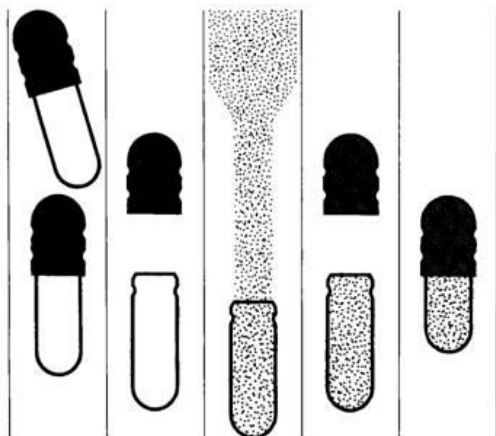


Рис.2.1 Стадії процесу наповнення твердих желатинових капсул

1. Положення порожніх капсул;
2. Відкриття порожніх капсул;
3. Наповнення капсули лікарською речовиною;
4. Закриття верхньої і нижньої частини капсули;
5. Орієнтація фінішного положення готової капсули.

Наповнення корпусу капсул - найбільш відповідальна з цих операцій.

При необхідності покращення сипучості наповнювача, додають ковзаючі допоміжні речовини . Наприклад, введення 0,1-0,3% аеросилу або магнію стеарату разом з 0,5-1,0% тальку може значно покращити сипучість наповнення та не вплинути на дію лікарського засобу, однак використання навіть у таких малих дозах допоміжних речовин потребує фіксації в складі препарату.

Якщо сипучий лікарський засіб утрамбувати у в капсулу, то вона буде розпадатися вдвічі довше, ніж вільно заповнені капсули, але при використанні дезінтегрантів різниця між вільним заповненням капсули та трамбуванням стає незначною, тому що дезінтегранти сприяють деагрегації інкапсульованої порошкової маси.

Коли виникає необхідність інкапсулювати пастоподібні лікарські засоби, застосовують введення тиксотропів - речовин, які надають необхідну структуру, змінюють в'язкість легкотекучих мас для заповнення капсул . З цією метою вводяться воски, соєвий лецитин та ін.

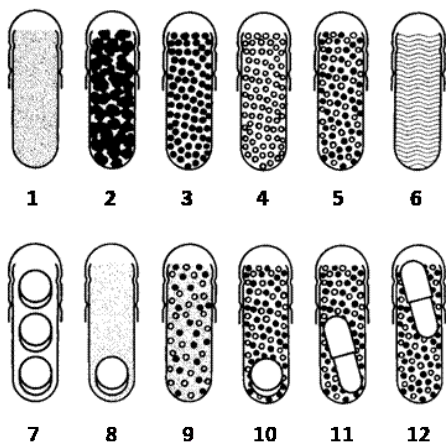


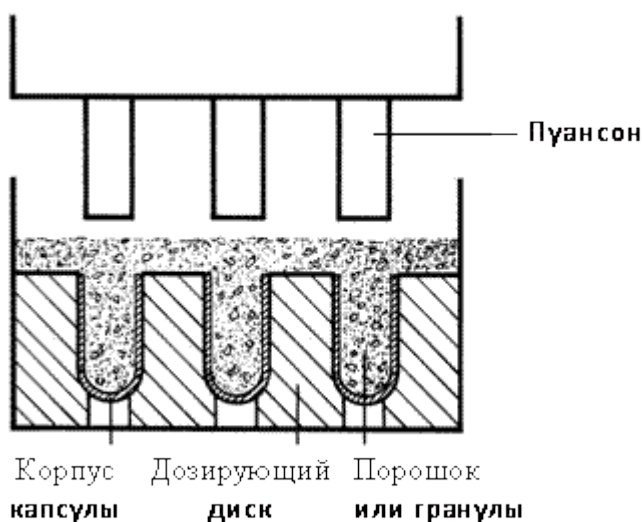
Рис. 2.2 Розміщення наповнювачів у капсулі.

Комбінації наповнювачів для твердих желатинових капсули:

- 1 - порошок; 2 - гранули ; 3 - мікродраже; 4 - мікрокапсули з рідким або газоподібним ядром;
- 5 - комбінація мікрокапсул; 6 - паста; 7 - таблетки ; 8 - комбінація порошку і таблетки ;
- 9 - комбінація порошку і мікрокапсул; 10 - комбінація мікрокапсул і таблетки ;
- 11 - комбінація мікрокапсул і желатинової капсули ;
- 12 - комбінація мікрокапсул, порошку і желатинової капсули

Методи інкапсулювання.

Наповнення вдавненням – метод, який дозволяє наповнювати капсули вручну або при використанні напівавтоматичних машин. Відважена кількість порошку або гранул заповнює корпус капсули, вдавлюючись спеціальними пуансонами в необхідне число капсул (рис.2.3)



(рис.2.3) Принципова схема методу наповнення втискуванням

Такий метод зазвичай використовується для наповнення тестувальних зразків капсул (наприклад, у дослідницьких проектах) та за невеликих партій виробництва препаратів.

Дисковий метод дозування – використовується для значно більших партій виробництва препаратів, ніж попередній метод. Дозувальний диск з шістьма групами отворів утворює підставу вмістилища. наповнювач , розподілений через ці отвори, пресується п'ятьма окремо відрегульованими ущільнювальними пристроями (станціями). Шоста станція служить для переміщення утрамбованого порошку в корпус капсули . Принцип роботи таких машин представлений на *Рис.2.4*

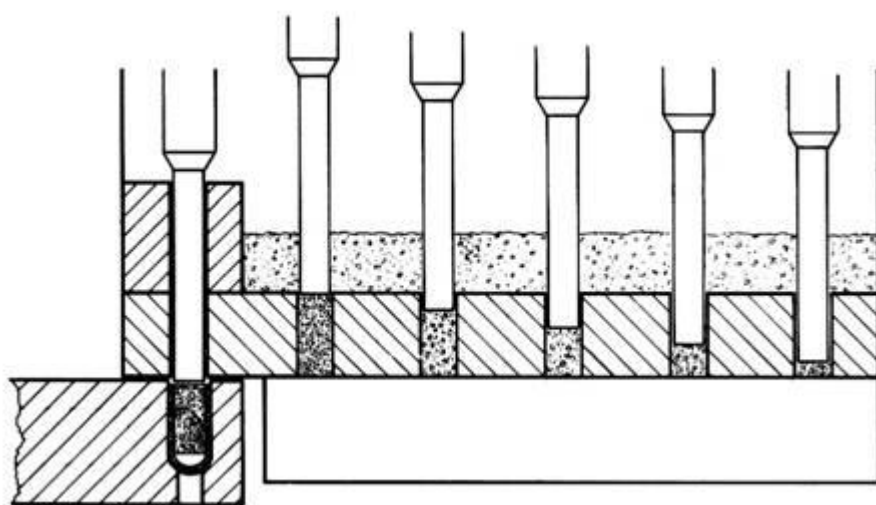


Рис.2.4 Процес наповнення капсул дисковим методом

При використанні данного методу можна коригувати дозування препарату, якщо він має погану сипкість і може формувати грудки.

Маса наповнювача може регулюватися зміною тиску і підвищенням або пониженням рівня наповнювача . Це дозволяє наповнювати в капсули дуже малі дози препаратів.

Метод дозувальних циліндрів призначений для дозування двох наповнювачів в одну капсулу, це найпоширеніший метод, тому що до сипучих лікарських засобів майже завжди додають консервуючі добавки. Наповнювачі надходять з бункерів в дозувальні пристрої, прикріплені до плоскої пластини з овальними отворами для дозування . Базова пластина прилягає до рухомих дозуючим циліндрах, які мають бічні канали і поршні. Після наповнення першим порошком циліндр пересувається до другого дозуючому пристрою, де відбувається подальше заповнення циліндра другим наповнювачем . Потім поршень ковзає вниз, відкриваючи бічний канал, через який суміш наповнювачів потрапляє в корпус капсули (рис.2.4.1).

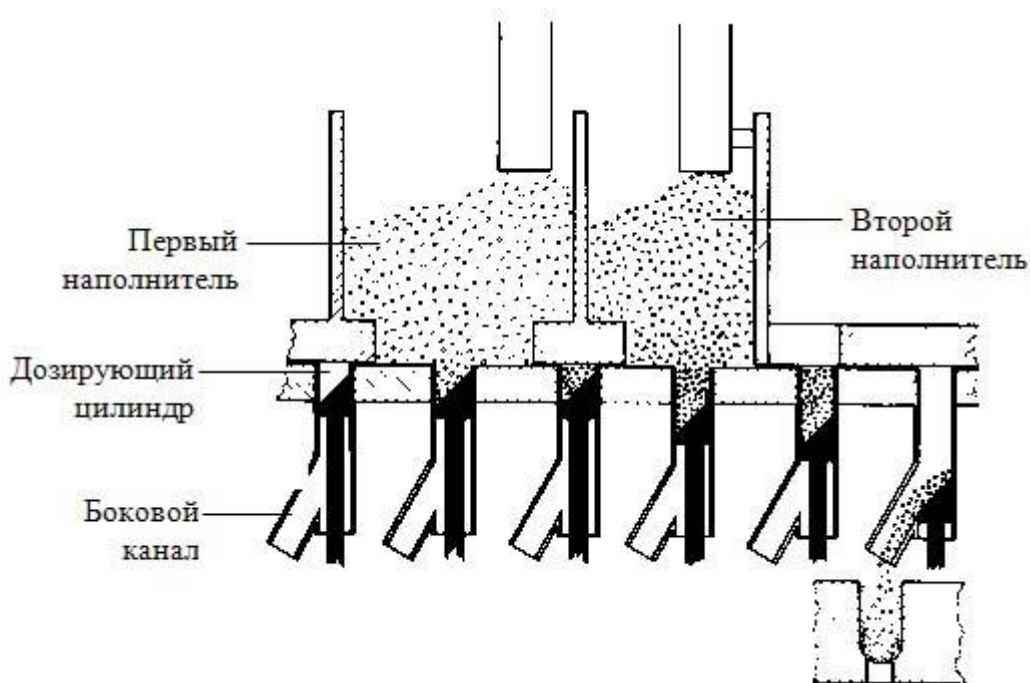
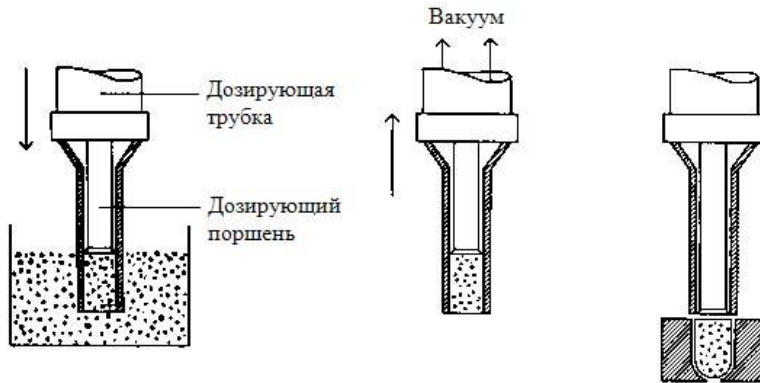


Рис.2.4.1 Принцип роботи дозуючого пристрою.

Метод наповнення капсул твердими формами (метод формування ковзанок). Особливістю даного методу є наповнювачі, які можуть бути представлені таблетками, ядрами, таблетками з оболонками, драже, капсулами строго визначених розмірів.



Наповнювачі сферичної форми більш прийнятні, завдяки своїм гарним показникам сипучості, центрування, дозування і викиду з дозувальних каналів.

Оболонки м'яких желатинових для використання цього методу, мають бути по можливості більш твердішими, це можна зробити за рахунок зменшення вологи, крім того - міцними настільки, щоб не руйнуватися під час процесу наповнення швидкісними машинами.

2.3 Виробництво кишковорозчинних капсул.

Для удосконалення виробництва капсул препарату, можна замінити звичайні тверді желатинові капсули на кишковорозчинні.

В Україні капсульовані препарати займають стадію розвитку, розширюючись з кожним роком, а кишковорозчинні капсули зарекомендували себе як найкращу альтернативу звичайній твердій желатиновій капсулі. Вплив препарату Міцерол на організм людини значно покращиться, якщо замінити звичайну желатинову капсулу на кишковорозчинну. Виробники лікарських препаратів намагаються зробити лікарський препарат, який би був кращим на ринку серед конкурентів. Наприклад, препарат Салофальк для лікування хвороби Крона та виразкового коліту використовує саме кишковорозчинні капсули. Ці капсули мають ряд переваг перед звичайними желатиновими:

- Залишаються нерозчинними при дії шлункового соку 2 години;
- Розчиняється в кишковому напруженні 30-ти хвилин;
- Незамінні для препаратів, що дратують шлунок, людей з кислим рН шлункового соку або для препаратів, що потребують розчинення в тонкому кишковому.
- Сприяють підвищенню ефективності активної речовини, таким чином порівняно з використанням звичайних капсул, дають можливість зменшити дозу активної речовини, що не вплине на активність її дії та дозволить уникнути небажаних побічних ефектів.
- Капсули з ентросолубільним (кишковорозчинним) покриттям ідеально підходять для препаратів, які активуються кислотою, оскільки вони не дозволяють препарату активуватися в роті або стравоході, не будуть дратувати шлунок.

Багато препаратів, і Міцерол не є виключенням, можуть дратувати шлунок. Але якщо замінити капсулу на кишковорозчинну, вона дозволить уникнути проблеми дратування шлунку, оскільки такі капсули проходять через шлунок, залишаючись у незміненому вигляді, а головне - зберігають активність ферментів. Більшість таблеток або звичайних твердих желатинових капсул руйнуються в сильно кислому середовищі шлунка. І, звичайно, кисле середовище також має негативний вплив на бажану активність лікарського засобу. Капсули з ентросолубільним покриттям захищають лікарський засіб, захищають його від абсорбції при найвищих можливих рівнях її активності в тонкому кишечнику. Кишковорозчинні покриття витримують 2 – 4 години дії шлункового соку, і це дозволяє їм у незмінному вигляді пройти через шлунок. Розпадаються капсули протягом 1 год, забезпечуючи вивільнення лікарської речовини в кишечнику.

2.3.1 Ентросолубільність кишковорозчинних капсул

Основна сировина кишковорозчинних капсул - лікарський желатин і ентросолюбильна захисна оболонка. Для одержання кишковорозчинних покриттів, а саме ентросолюбильної оболонки стійкої до шлункового соку капсули, використовують ацетилфталіл целюлозу як речовину, найбільш стійку до дії шлункового соку. Також можуть використовувати гідроксипропілметил целюлозу (рис.2.5). Обидві речовини на вигляд - сухий порошок сіруватого кольору, що розчиняється в ацетоні та деяких лугах, і дуже повільно в природних розчинниках. Також вони не викликають алергії та навіть у великих дозах виходить з організму людини, не завдаючи шкоди. Ці речовини мають таку характеристику:

1. Без патогенних чинників, таких як хвороба коров'ячого віку, SARS, HN1N.
2. Не чутливі до бактерій.
3. Низький вміст води, легкий для транспортування та зберігання.
4. Сировина, що не містить ГМО.
5. Без залишків важких металів та канцерогенних речовин.
6. Немає реакції перехресного зв'язування з наповнювачем.



(рис.2.5)

Ентросолюбильна целюлоза складається з окремих висококристалічних агрегатів, що містять сотні і тисячі макромолекул, отриманих шляхом обробки вихідного препарату високим молекулярним тиском. Частилки ентросолюбильної целюлози складаються з агрегатів макромолекул (мають ті ж розміри, що і агрегати в вихідному полімері), пов'язаних міцними молекулярними зв'язками, аналогічно тому, як пов'язані між собою дискретні колоїдні частинки.

Якщо використовувати ентросолюбильну целюлозу у зволоженому, з додаванням гелів вигляді, можна приготувати теплостійку та кислотостійку емульсію типу олії у воді, яка дозволяє консервувати продукти, вже готові до вживання.

У медичній промисловості ентросолюбильна целюлоза і її похідні (метилцелюлоза,

етилцелюлоза, натрійкарбоксіметилцелюлоза, оксипропілметилцелюлоза, ацетилфталілцелюлози) використовуються як допоміжні речовини для створення різних лікарських форм. Серед негативних чинників лише дороговизна, тому що в Україні не виготовляють ацетилфталілцелюлозу чи гідроксипропілметилцелюлозу, які використовуються для приготування кислотостійких лікарських форм. Придбати її можна лише експортним шляхом. Фармацевтична целлюозна ентросолубільна промисловість гарно розвинута в Ізраїлі, Німеччині та США, також знаходиться на стадії розвитку в інших країнах.

2.3.2 Створення капсул з ентросолубільною оболонкою

Кишковрозчинні капсули отримують за таким алгоритмом дії:

1. Желатин в реакторі заливають водою (температура 15-18 ° C) на 1,5-2 год, потім розплавляють його при температурі 45-75 ° C (в залежності від концентрації желатину) при перемішуванні протягом 1 год, далі додають консерванти та інші необхідні допоміжні речовини, продовжуючи перемішування ще 30 хв.
2. У воді, нагрітій в реакторі до 70-75°C з додаванням ацетату натрію, розчиняють ацетилфталілцелюлозу і завантажують желатин з консервантами та всіма іншими доданими до нього речовинами при вимкненій мішалці. Приготовану масу витримують в термостаті для стабілізації 2,5-3 години при температурі 45-50 ° C.
3. Масу залишають в реакторі на 3-3 години з підключенням вакууму для видалення з маси бульбашок повітря. Приготовану масу передають в термостат і витримують при температурі 50 або 60 ° C (в залежності від концентрації желатину) для стабілізації 2,5-3 ч. Маса готова для формування капсул. Процес капсулювання проходить в умовах термостатування при постійній температурі.

На Борщагівському хіміко-фармацевтичному заводі виготовлення твердих капсул виробляється на напівавтоматі фірми «Colton» (рис.2.6)



рис.2.6

Автомат складається з таких основних частин: посудини для желатинової маси, що занурює механізм з формами-штифтами, сушильної установки, автоматичного вузла для підрізання, зняття і комплектування капсул.

Штифти у формі циліндра на рамі-тримачі плавно занурюються за допомогою автоматичного пристрою в желатинову масу і, завдяки оберальним рухам, піднімаються, проходячи декілька стадій сушки, спочатку за температури 26-27 ° С і відносній вологості 45-50%, потім при температурі 18 ° С і відносній вологості 70-75%. Із сушильної установки рами попарно (одна з піддонами, інша з кришечками) подаються в автоматичний вузол, де оболонки капсули підрізають ротаційним ножом, знімаються механічними лапками і подаються в з'єднувальний блок, де відбувається комплектування капсул. Форми-штифти очищаються, змащуються рослинними або мінеральними маслами, цикл повторюється, тривалість його становить 45-47 хв. Готові капсули піддаються сушінню, процесу знепилювання та виїжджають по ескалаторній стрічці, або, якщо вона не підключена, забираються з автомату працівниками.

РОЗДІЛ 3

Результати по дослідям

3.1. Випробування капсул на вплив кислого середовища

Капсули з кишковорозчинною оболонкою мають витримувати випробування на розпадання. Ентеросолюбільні властивості кишковорозчинних капсул оцінювали з використанням езомепразолу магнію тригідрату (ЕМТ) в якості модельної сполуки у

вигляді гранул. ЕМТ має високу чутливість до кислотного середовища шлунка. ЕМТ швидко руйнується, перебуваючи в кислих середовищах. Цей процес легко ідентифікується жовто-коричневим забарвленням.

Звичайні желатинові та кишковорозчинні капсули заповнювали по 20 мг гранул ЕМТ не вкритих оболонкою, потім оцінювали їх зовнішній вигляд та хімічний склад приладом для вимірювання якості лікарських форм «DT -1000» (рис.3.1)



рис.3.1

При зануренні капсул у кисле середовище (рН 6,2) вони залишились у незміненому вигляді. Для порівняння, звичайні желатинові втратили свою форму та вміст ЕМТ гранул набув жовто-коричневого забарвлення.

Кишковорозчинні капсули не показали ніяких слідів раннього розпаду чи вивільнення вмісту капсули, та після 2х годин у кислотному середовищі не було виявлено значного знебарвлення середовища (рисунок 3.2).

Звичайні желат. капсули ↓ Кишковорозчинні капсули ↓

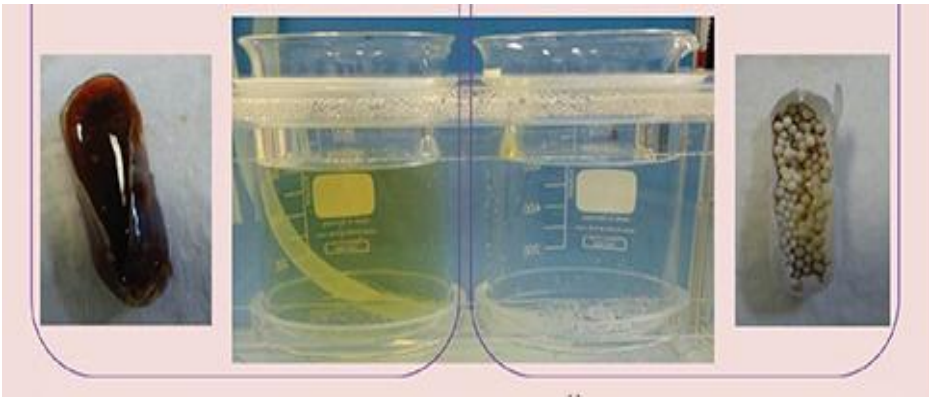


рис.3.2

Капсули після 2-х годин в кислому середовищі ↑

Після впливу кислот капсули були відкриті для спостереження за їх вмістом. Вміст звичайних капсул складався із коричнево-жовтої рідини з частково розчиненими гранулами ЕМТ, і це вказувало на те, що капсули не витримали експеримент.

Гранули ЕМТ в кишковорозчинних капсулах показали мінімальне знебарвлення, що вказало на їх незначну деградацію. Отже, можна вважати, що експеримент пройшов вдало і кишковорозчинні капсули показали себе більш стійкими в порівнянні із звичайними. Технологія приймання ліків за допомогою кишковорозчинних капсул використовує фармацевтичну целюлозную ентросолюбільну промисловість в якості водної дисперсії для отримання оболонок капсул за допомогою традиційної технології виготовлення капсул. Ентросолюбільну властивість капсул оцінювали «in vitro» і результати показали, що вони відповідають фармакопейним критеріям часу розчинення. Кишковорозчинні капсули захищають активну речовину від впливу кислотного середовища шлунку і забезпечують швидке вивільнення у дванадцятипалій кишці.

Кишковорозчинні капсули представляють собою новий, більш швидкий і простий засіб для перорального використання, доставки лабільних речовин, таких як пептиди, нуклеотиди, живі біофармацевтичні продукти і вакцини. Ентросолюбільна функціональність в формі капсули дає нові можливості для швидкого створення прототипу і скринінгу рецептури, дозволяє швидко тестувати результати «in vivo» і мінімізує ризик загострень при проблемах з шлунком.

3.2. Контроль якості капсул

Контроль якості здійснюють за такими показниками якості: зовнішній вигляд, ідентифікація, однорідність маси, однорідність вмісту, супровідні домішки, розчинення, розпадання, втрата в масі при висушуванні або вода, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. Капсули контролюють за такими показниками якості: зовнішній вигляд, ідентифікація, однорідність маси, однорідність вмісту, супутні домішки, розчинність, розпадання, втрата в масі під час висушування, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Капсули повинні мати гладку поверхню без ушкоджень і видимих повітряних і механічних включень. Також машина-автомат, представлена на *рис.3.1* проводить контроль капсульованих препаратів по таким критеріям:

Ідентифікація. Проводять визначення наявності всіх діючих речовин і антимікробних консервантів, що входять до складу препарату.

Вміст діючої речовини в капсулі. Відхилення у вмісті діючих речовин при дозуванні менше 1 мг мають складати $\pm 15\%$, від 1 до 10 мг — $\pm 10\%$, від 10 до **100** мг — $\pm 7,5\%$ та від **100** мг і більше — $\pm 5\%$.

У м'яких капсулах, вміст яких являє собою масла або масляні розчини, додатково можна здійснити контроль кислотного числа.

Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Допустиме відхилення не повинно перевищувати 10% при середній масі менше 300 мг і $7,5\%$ для капсул із середньою масою 300 мг і більше.

Однорідність вмісту. Препарат відповідає вимогам, якщо вміст не більше як в одній однодозовій одиниці виходить за межі $85\text{—}115\%$ і в жодній одиниці не виходить за межі $75\text{—}125\%$ від середнього вмісту в препараті. (Проводиться згідно з методикою ДФУ (п. 2.9.6, с. 158).

Працівником, який здійснює контроль над виробництвом капсул, необхідно самостійно контролювати роботу апаратів та процеси:

Розпадання. Тверді і м'які капсули мають витримувати випробування на розпадання таблеток або капсул, метод якого наведений у ДФУ (п. 2.9.1, с.151).

Упаковки і маркування. Капсули повинні випускатися в щільно закритій упаковці, яка захищає від дії вологи. Поверхня капсули може бути маркована. На упаковці зазначають назву всіх антимікробних консервантів, що входять до складу.

Зберігання. Капсули слід зберігати в щільно закупорених контейнерах при температурі не вище 30 °С або відповідно до вказівки нормативно-технічної документації на препарат.

РОЗДІЛ 4 ОХОРОНА ПРАЦІ

4.1. Небезпечні та шкідливі виробничі фактори під час виробництва препарату Міцерол.

Препарат Міцерол виготовляють на фармацевтичному підприємстві «Rentschler Pharma» у Германії. Його аналоги, наприклад, Мутафлор чи Ацидолак, виготовляють в Україні, на Борщагівському хіміко-фармацевтичному заводі. На заводі існують небезпечні та шкідливі виробничі фактори, які впливають власне на працівників. За своєю природою дії вони поділяються на наступні групи: фізичні, хімічні, біологічні, психофізіологічні.

Фізичні небезпечні та шкідливі виробничі фактори, які впливають на працівників фармакологічного заводу, поділяються на такі:

- Підвищений рівень шуму на робочому місці.

Шум створюється завдяки ескалаторним стрічкам, які потрібні для виробництва препаратів, автоматичним та напівавтоматичним приладдям для пресування таблеток. Нормативний рівень шуму згідно з ДСН 3.3.6.037-99 для приміщень де виконуються

висококваліфіковані роботи, вимірювальні та аналітичні роботи становить 50 дБА. Фактичне значення шуму при виконанні робіт на виробництві типу Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу становить 77,8 дБА, що не відповідає встановленим нормам.

- Підвищений рівень ультрафіолетового випромінювання.

На виробництві використовують ультрафіолетові стерилізатори, якими оснащені ламінарні бокси та зони ризику. Допустимі значення густини УФ-променів для діапазону 220 - 280 нм становлять 0,01 Вт/м². Не дозволяється також знаходитись працівникам під час роботи ультрафіолетових стерилізаторів, але робоча зміна працівника заводу складає 12 годин, працівники замінюють один одного без перерви для дії ультрафіолетового випромінювання.

- Підвищена температура повітря робочої зони.

Джерелом цього фактору є термостати, автоклави, сушильні шафи, дистилятори та електричні плити. У теплу пору року робота вказаних приладів призводить до підвищення температури повітря робочого приміщення до 34-38 °С при відносній вологості 40-60 %, що негативно впливає на організм працівника.

- Підвищене значення напруги в електричному ланцюгу, замикання якої може пройти через тіло людини.

Джерелом електричного ураження струмом є електроустаткування, а саме неізольовані струмопровідні частини, металеві частини установок, що знаходяться під напругою.

- Недостатня освітленість робочої зони.

Важливим фактором, який повинен контролюватись на робочому місці є освітленість. На підприємстві працюють складні установки та весь процес виробництва потребує постійного контролю працівників. Від особливості облаштування освітлення значно залежить виробнича атмосфера, продуктивність роботи, час роботи, якість досягнення результатів. Загальне штучне освітлення здійснюється люмінесцентними лампами у світильниках, розташованих на висоті 3,7м. Нормативна освітленість повинна становити не нижче ніж 300 лк.

На працівників також діють хімічні небезпечні і шкідливі виробничі фактори. Хімічні речовини (шкідливі та небезпечні), що використовувалися працівником відповідно до ГОСТ 12.0.003-74 за характером впливу на організм людини поділяються на токсичні хімічні небезпечні і шкідливі виробничі фактори, подразнюючі хімічні небезпечні і шкідливі виробничі фактори.

- Токсичні хімічні небезпечні і шкідливі виробничі фактори.

До цієї групи хімічних факторів належить спирт етиловий, що використовувався для дезінфекції інструментів під час виконання експериментальної частини дипломної роботи. Етиловий спирт належить до 4-го класу небезпеки, а його ГДК у повітрі робочої зони (за ГОСТ 12.1.005-88) становить 1000 мг/м³. До цієї групи відносять також пари лікарських засобів, які відносять до 3-го класу небезпеки, ГДК у повітрі робочої зони – 10 мг/м³.

4.2. Технічні та організаційні заходи для зменшення рівня впливу небезпечних та шкідливих виробничих факторів при виробництві препарату «Міцерол».

На проектованому виробництві основними джерелами виникнення шуму та вібрації є вентиляційні установки, компресори, насоси, холодильні установки.

Нормативні рівні звукового тиску та рівні шуму відповідно ДСН 3.3.6.037-99 вказані в таблиці 4.1

Таблиця 4.1

Нормативні рівні звукового тиску

Вид трудової діяльності	Рівень звуку, дБА
Висококваліфікована робота на фармакологічних підприємствах	60
Приміщення підприємств з шумним устаткуванням	75

Виробничі приміщення	80
----------------------	----

Найбільш шумні виробництва, такі як підготовка води, розташовані в окремих приміщеннях, що відділені від основних виробничих цехів стінами, спорудженими зі звукопоглинаючих матеріалів.

Згідно з ГОСТом 12.1.050-86 для працівників, що безпосередньо працюватимуть в шумних приміщеннях передбачені засоби індивідуального захисту, а саме навушники.

Передбачаються заходи з метою зниження рівня шуму та вібрації:

- Акустичні – звукоізоляція та звукопоглинання (встановлення звукоізоляційних кожухів при будівництві перегородок цеху). Обладнання ніжок холодильника гумовими ковпачками; заміна зношених деталей ламінарних боксів, що створюють шум; винесення зворотньоосмотичної установки для очистки води в окреме приміщення.
- Архітектурно-планувальні: розміщення обладнання в ізольованих приміщеннях, що замикають на ключ та створення звукозахисних зон;
- Організаційно-технічні: автоматизація процесів та використання раціональних режимів роботи та відпочинку.

На підприємстві передбачена трифазна чотирипровідна електромережа змінного струму з глухозаземленою нейтраллю напругою 380/220В частотою 50 Гц.

При однофазному доторканні в мережі з заземленою нейтраллю сила струму, що протікає через людину, при найнесприятливішому випадку дорівнює:

$$I_{\text{л}} = U_{\text{ф}} \cdot 10^3 / (R_{\text{л}} + R_0) = 220 \cdot 10^3 / (4 \cdot 10^3 + 4) = 55 \text{ мА}$$

де $U_{\text{ф}} = 220$ – фазова напруга, В;

$R_{\text{л}} = 4$ – опір тіла людини, кОм;

$R_0 = 4$ – опір заземлення нейтралі джерела струму, Ом

Як видно з порівняння розрахованих значень напруги і струму з нормативами, при порушенні вимог ПУЕ можливі електротравми з важкими наслідками.

Для забезпечення безпеки експлуатації електрообладнання передбачені наступні заходи:

- забезпечення недоступності струмопровідних частин обладнання для випадкового доторкання за допомогою ізоляції токопровідних частин устаткування, машин, проводів;
- безперервний контроль опору робочої ізоляції, за допомогою приладу ПНКІ;
- огороження або розміщення в недоступних місцях струмопровідних частин електроустановок;
- підлога у виробничих приміщеннях вкрита керамічною плиткою, що виключає можливість ураження кроковою напругою;
- заземлення електроустаткування, трубопроводів, електродвигунів, передбачені плавкі запобіжники в комплектні пристрої, що захищає електричне коло від коротких замикань і значних перевантажень;
- захисне відключення;
- передбачена попереджувальна сигналізація, блокування та знаки безпеки;
- передбачено використання малих напруг для живлення електроінструмента, переносних ламп;
- передбачені захисні засоби представлені оперативними і вимірювальними штангами, ізолюючими струмовимірювальними кліщами, покажчиками напруг, а також діелектричними рукавичками, гумовими килимками і ізолюючими підставками.
- передбачені захисні засоби (переносні огорожі), захисні пристрої – спеціальні ящики, що закриваються суцільними або сітчастими огорожами.

Згідно ДСН 3.3.6.042-99 роботи, що передбачаються в виробничих приміщеннях відносяться до легких (категорія Іб) та середньої важкості (категорія Іа).

З метою захисту від пилу технологічне обладнання герметизується. На ділянках приготування розчинів передбачаються витяжні шафи.

Оптимальний рівень температури, відносної вологості та швидкості руху повітря в робочій зоні виробничих приміщень згідно ДСН 3.3.6.042-99 наведені в таблиці 4.1.

Температура внутрішніх поверхонь робочої зони, технологічного обладнання, зовнішніх поверхонь технологічного устаткування та огорожуючих конструкцій становить:

$$T_{\text{обл.}} = T_{\text{опт.}} + 2^{\circ}\text{C} = 24 + 2 = 26^{\circ}\text{C}$$

$T_{\text{з.п.обл.}}$ – допустима температура зовнішньої поверхні обладнання;

$T_{\text{опт.}}$ – оптимальна температура повітря робочої зони в теплий чи холодний період року .

Таблиця 4.2

Санітарні норми параметрів мікроклімату

Назва дільниці	Період року	Категорія робіт	Оптимальна температура повітря, °C	Відносна вологість, %	Швидкість руху повітря, м/с
Приготування миючих розчинів	Холодний	Середньої важкості Па	19-21	60-40	0,2
	Теплий		21-23	60-40	0,2
Інші дільниці	Холодний	Легка Іб	21-23	60-40	0,1
	Теплий		22-24	60-40	0,2

Технологічне обладнання та трубопроводи є джерелом тепловиділення, тому нашим проектом передбачається ізоляція.

Даним проектом передбачається підтримувати відповідну якість повітря робочої зони у три ступені. На першому ступені проектом запропоновані - осередкові фільтри типу ФЯВ, на другому - сухі рулонні фільтри типу ФРП, на третьому - осередкові фільтри типу ФЯЛ, ЛАІК, НЕРА.

Згідно GMP Європейського Співтовариства (ЄС) "Manufacture of sterile medicinal products" (1997) на проектуваному заводі передбачені приміщення класу чистоти С і D. У приміщеннях класу С передбачається 20-40-кратний повітрообмін, тиск

близько 101,38 кПа, у приміщеннях класу D кратність обміну повітря більше 10 , а тиск 101,34 кПа.

У приміщеннях класу C повітроводи припливного повітря відсутні, а фільтри тонкої очистки повітря герметизовані та розташовані в місці подачі повітря в приміщення, у приміщеннях класу D передбачені повітроводи з поверхнею стійкою до дії кислот і лугів.

Захист працівників від несприятливого впливу хімічних речовин у лабораторії адаптаційної біотехнології можна здійснювати за допомогою таких заходів:

- удосконалення і розробки нових технологічних процесів, які виключають використання шкідливих хімічних речовин;
- заміни шкідливих речовин менш шкідливими;
- установа концентрації хімічних речовин у сумішах;
- комплексної механізації та автоматизації процесів, що супроводжуються шкідливими виділеннями;
- раціонального планування цехів і обладнання (ізоляції шкідливих речовин, ізоляція місць зберігання шкідливих речовин);
- влаштування місцевої вентиляції для відсмоктування шкідливих речовин безпосередньо від місця їх утворення;
- використання індивідуальних засобів (спецодягу, окулярів, шоломів, масок, протигазів та респіраторів, антисептичних паст і т. д.);
- контролю за станом повітряного середовища на робочих місцях;
- токсикологічної експертизи і гігієнічної стандартизації всіх хімічних речовин;
- проведення періодичних профілактичних медичних оглядів;

До самостійної роботи на фармакологічному заводі допускаються особи, яким виповнилося 18 років та які пройшли інструктаж з охорони праці на робочому місці, медогляд та мають відповідну освіту. На кожному одиницю обладнання завод має паспорт підприємства-виробника, а на робочих місцях вивішені інструкції з експлуатації з урахуванням вимог біологічної безпеки. Для попередження отруєнь усі ємності мають етикетку з назвою реактиву, хімічною формулою, датою,

токсичністю. Відходи хімічних реактивів та органічних розчинників зберігаються у спеціальних контейнерах. Роботу з отруйними речовинами та біологічним матеріалом виконували в гумових рукавицях та захисних окулярах. При виконанні експерименту робочі поверхні та нітрилові рукавички оброблялися дезінфікуючим розчином (70% спирт). У приміщенні на видному місці знаходяться укомплектована аптечка із засобами першої медичної допомоги. Мінімальне число персоналу в при виконанні небезпечних робіт та вночі повинне бути не менше двох осіб.

Для зменшення шкідливого впливу УФ-опромінення застосовані такі заходи:

- При роботі УФ-стерилізатора роботи в боксі не ведуться;
- Для нейтралізації шкідливого впливу користуються захисним екраном або спеціальною захисною маскою, оскільки УФ-випромінювання може викликати опіки шкіри та слизової очей;
- при ввімкнених УФ-лампах застосовується екранування джерела УФ променів флінтгласом.

Додатково рекомендовано до впровадження застосування співробітниками лабораторії мазей з вмістом речовин-світлофільтрів. Також рекомендовано використання засобів захисту від УФ-опромінення. При використанні спецодягу та засобів захисту обличчя, рук, що не пропускають випромінювання (шкіра, тканини з плівковим покриттям тощо), допустима інтенсивність в області УФ-В і УФ-С не повинна перевищувати 1 Вт/м^2 .

4.2.1. Нормалізація виробничого освітлення під час виробництва препарату Міцерол. Розрахунок системи загального електричного освітлення ділянки гранулювання методом коефіцієнтів використання світлового потоку.

У приміщеннях заводу проектом пропонується використовувати штучне, природне та комбіноване освітлення. У проекті передбачено використання для робочого освітлення світильників типу ПВЛП. Також передбачено використання сигнального, аварійного та евакуаційного штучного освітлення, яке створено за допомогою люмінесцентних ламп. Такі типи світильників контролюються щоквартально. Норми освітлення згідно ДБН В.2.5-28-2006 наведені в таблиці 4.3

Таблиця 4.3

Параметри приміщення: довжина $a=6$ м, ширина $b=3$ м, висота $H=4,2$ м, в

Характеристика зорової роботи	Найменший розмір об'єкту розпізнавання, мм	Розряд зорової роботи	Штучне освітлення		Природне освітлення			Суміщене освітлення	
			Освітленість, лк		КПО, %				
			При комбінованому освітленні	При загальному освітленні	При верхньому чи комбінованому освітленні	При боковому освітленні	При верхньому чи комбінованому освітленні	При боковому освітленні	
Високої точності	0,3-0,5	IIIa	2000	500	5	2	3	1,2	
Середньої точності	0,5-1,0	IVa	750	300	4	1,5	2,4	0,9	
Малої точності	1-5	Va	300	200	3	1	1,8	0,6	

приміщенні передбачена світла побілка: коефіцієнт відбиття від стелі $\rho_{\text{стелі}}=70\%$, $\rho_{\text{стін}}=50\%$. Висота робочих поверхонь $h_p=0,7$ м, відстань від світильника до стелі $h_c=0,5$ м. Мінімальна освітленість за норми $E=300$ лк.

Визначаємо висоту підвісу світильників над підлогою:

$$h_o = H - h_c = 4,2 - 0,5 = 3,7 \text{ м}$$

Висота підвісу світильника над робочою поверхнею дорівнює:

$$h = h_o - h_p = 3,7 - 0,7 = 3 \text{ м}$$

Рівномірність освітлення досягатиметься при відповідному співвідношенні відстані між світильниками L і висоті їх підвісу h . Визначимо рекомендовану відстань між світильниками:

$$L=0,7h=0,7\cdot 3=2,1 \text{ м}$$

Необхідна кількість світильників становить:

$$N = \frac{ab}{L^2} = \frac{6 \cdot 3}{2,1^2} = \frac{18}{4,41} = 4,08 = 4 \text{ шт}$$

Приймаємо 4 світильники, враховуючи розміри приміщення передбачається розміщення їх в два ряди по 2 штук.

Показник приміщення i становить:

$$i = \frac{ab}{h(a+b)} = \frac{6 \cdot 3}{3(6+3)} = \frac{18}{27} = 0,66$$

Відповідно коефіцієнт використання світлового потоку $\eta=0,38$ при $i=0,7$, $\rho_{\text{стелі}}=70\%$, $\rho_{\text{стін}}=50\%$.

Світловий потік одного світильника дорівнює:

$$\Phi_n = \frac{ESK_n Z}{N\eta} = \frac{300 \cdot 18 \cdot 1,4 \cdot 1,1}{4 \cdot 0,38} = \frac{8316}{1,52} = 5471,052 \text{ лм}$$

За розрахунковими значеннями світлового потоку вибирають найближчу стандартну лампу, потік якої може відрізнятись від розрахункового не більше як на 10-20 %.

Отже, межі світлового потоку стандартної лампи: 4923,9.....6565,2 лм

Відповідно до технічних даних передбачено вибір ламп типу ЛБ-80-4; F = 5220, світловий потік якої становить 5220 лм.

Знайдемо кількість ламп n :

$$n = \frac{E \cdot S \cdot K \cdot Z}{\Phi_A \cdot \eta} = \frac{300 \cdot 18 \cdot 1,4 \cdot 1,1}{5220 \cdot 0,38} = 4,19 \approx 4 \text{ шт}$$

Підвищена температура робочого приміщення є небезпечним та шкідливим виробничим фактором. На Борщагівському хіміко-фармацевтичному заводі експериментальна робота проводилася у теплу пору року. Джерелом цього фактору були термостати, автоклави, сушильні шафи, дистилятори та електричні плити. У теплу пору року робота вказаних приладів призводить до підвищення температури повітря робочого приміщення до 34-38 °С при відносній вологості 40-60 %, що негативно впливає на організм працівника.

Інтенсивність теплового опромінення працюючих від відкритих джерел (нагрітий метал, скло, "відкрите" полум'я та ін.) не повинна перевищувати 140 Вт/м².

Оскільки на виробництві було щонайменше 6 джерел додаткового тепловиділення (термостати, автоклави, сушильні шафи, дистилятори та електричні плити), то можливо розрахувати повітрообмін (L_n) для нормалізації температури робочого приміщення.

При боротьбі з надмірним теплом необхідний повітрообмін визначається з умов асиміляції теплових надлишків об'ємом повітря, що подається, м³/год.

$$L_n = \frac{Q_{надл}}{c \cdot \rho_{пр} \cdot (t_{вид} - t_{пр})}, \quad (1)$$

де $Q_{надл}$ - надлишкові тепловиділення, Вт;

c - теплоємність сухого повітря, в розрахунках беремо 1,01 Дж/(кг*К);

$\rho_{пр}$ - густина припливного повітря, в розрахунках беремо 1,2 кг/м³;

$t_{вид}$ - температура повітря, яке видаляється з приміщення, °К;

$t_{пр}$ - температура повітря, яке подається в приміщення, °К.

Враховуючи індивідуальні значення джерел додаткового тепловиділення у лабораторії сумарне значення $Q_{надл}$ становить 1000 Вт. Температура повітря, яке

видаляється з приміщення ($t_{вуд}$) - 38 °С або 311,15 °К, температура повітря, яке подається в приміщення ($t_{пр}$) - 20 °С або 293,15 °К. Розрахуємо необхідний повітрообмін L_n , що забезпечить оптимальні умови праці.

$$L_n = \frac{Q_{надл}}{c \cdot \rho_{пр} \cdot (t_{вуд} - t_{пр})} = \frac{1000}{1,01 \cdot 1,2 \cdot (311,15 - 293,15)} = 45,83 \text{ м}^3/\text{год.}$$

Оскільки робоче приміщення невелике за об'ємом, то при виконанні подібних науково-дослідних робіт необхідною та достатньою умовою успішної роботи є використання системи кондиціонування повітря з індивідуальним регулюванням температури та об'єму повітря, що подається.

4.3 Забезпечення пожежної та вибухової безпеки в процесі виробництва препарату «Міцерол».

Джерелами запалення можуть бути: тепловий прояв електричної енергії (коротке замикання в електричних мережах, струмові перевантаження електричних машин, розряди статичної та атмосферної електрики, електричні іскри), тепловий прояв механічної енергії. Пожежна безпека виробничих приміщень забезпечується наступними проектними та інженерно-технічними рішеннями, що спрямовані на попередження виникнення пожежі та вибуху і забезпечення вибухопожежної та пожежної безпеки:

- Приміщення з різною пожежною небезпекою розділені протипожежними перегородками з гіпсокартону із заповненням мінеральними плитами (границя вогнестійкості 1,25 години), та протипожежними дверима (границя вогнестійкості 0,6 години).
- У коридорах на шляхах евакуації персоналу передбачені протидимові та протипожежні перегородки.
- Чисті приміщення згруповані в єдиний блок, мають підвісну стелю і розділені між собою функціональними перегородками.
- Панелі підвісної стелі і перегородок, що розділяють приміщення різного технологічного призначення, виконані у вигляді каркасів з нержавіючої сталі з

заповненням внутрішньої порожнини негорючою мінеральною ватою марки А за ГОСТ 4640-84.

- Блок чистих приміщень відділений від інших приміщень протипожежними перегородками.
- Передбачена установка протипожежної сигналізації в технічній зоні підвісної стелі з датчиками типу ПІ-104.
- Проектом передбачено на підприємстві використовувати плавкий запобіжник, автоматичний вимикач, УЗО.
- Передбачений блискавковідвід сітчатий.
- Вогнезатримуючі клапани на повітроводах у відповідності із призначенням, а також централізоване відключення вентустановок при пожежі.
- Розміщення пожежних кранів виконано у пожежних шафах, на шляхах евакуації персоналу шафи розміщені у нішах.
- Електропроводка за підвісною стелею виконана з кабелів з мідними жилами у оболонці, що не розповсюджує горіння.
- Проходи кабелів та проводів крізь стіни виконані у обрізах сталевих труб та закриті вогнетривкою сумішшю.
- Захист від занесення високих потенціалів у будівлю здійснюється шляхом приєднання до заземлювача металоконструкцій перед їх введенням у будівлю і в приміщення.
- приміщення підприємства обладнані протипожежною сигналізацією з датчиками СПД 3.2;
- виконання всіх заходів для зменшення пилоутворення
- усі роботи виконують при працюючій вентиляції та витяжній системі;
- герметизація устаткування та застосування закритої тари;
- на виробництві відповідно до СНиП 2.04.01-85 передбачена система протипожежного водопостачання, яке є джерелом подачі води для пересувної пожежної техніки та установок пожежогасіння. Протипожежний водопровід з витратою води 5 л/с внутрішнього пожежогасіння та 10 л/с для зовнішнього.

Вірогідними джерелами пожежі в рамках виконання експерименту можуть бути: виникнення полум'я при перенавантаженні електричного обладнання (ламінарий бокс, Уф-лампи, електричні плитки, атоклави) та пошкодженні електропроводки; займання легкоокисних органічних та неорганічних речовин (етанол у спиртовому пальнику для фламбування пінцетів для стерильної посадки рослин) при контакті з вогнем або з окисниками внаслідок порушення правил зберігання легкозаймистих речовин, використанні відкритого полум'я, прямий удар блискавки в будівлю.

У роботі з газовим пальником можливе «проскакування» полум'я, що може призвести до загоряння гумової трубки чи прилеглих предметів і речовин. Загоряння може відбутися під час стерилізації сухим жаром посуду, що загорнена в папір, за умов неправильного режиму роботи сушильної шафи. Причиною пожеж може стати несправність електричних приладів.

На випадок пожежі у робочому приміщенні у відповідних місцях завжди повинні бути: пожежний рукав; шухляда з піском; азбестова ковдра; вогнегасник; чотирихлористий вуглець. За умов виникнення пожежі в лабораторії всі наявні під рукою засоби гасіння необхідно негайно використовувати й одночасно викликати місцеву пожежну команду. Попередження пожежі в лабораторії адаптаційної біотехнології може досягатися такими способами:

- максимально можливим застосуванням негорючих і важкогорючих речовин і матеріалів;
- обмеженням маси і об'єму горючих речовин, матеріалів та найбільш безпечним способом їх розміщення;
- ізолюванням горючого середовища;
- підтримуванням концентрації горючих газів, пари, суспензій і окислювача в суміші за межею їх спалаху;
- достатньої концентрації флегматизатора в повітрі захищеного об'єкту;
- підтримуванням його температури і тиску, за якими розповсюдження полум'я неможливе;

- максимальною механізацією і автоматизацією технологічних процесів, пов'язаних з вживанням горючих речовин;

- встановленням пожежонебезпечного обладнання, по можливості, в ізольованих приміщеннях чи на відкритих площадках;

- застосуванням для горючих речовин герметичного обладнання і тари;

- застосуванням пристроїв захисту виробничого обладнання від ушкоджень і аварій, встановленням відключаючих, відсікаючих та інших пристроїв;

На випадок пожежі у лабораторії адаптаційної біотехнології застосовуються наступні заходи:

- приміщення з різною пожежною небезпекою розділені протипожежними перегородками з гіпсокартону із заповненням мінеральними плитами (границя вогнестійкості 1,25 години);

- у коридорах на шляхах евакуації персоналу передбачені протидимові та протипожежні перегородки;

- розміщення пожежних кранів виконано у пожежних шафах, на шляхах евакуації персоналу шафи розміщені у нішах;

- електропроводка за підвісною стелею виконана з кабелів з мідними жилами у оболонці, що не розповсюджує горіння;

- проводки кабелів та проводів крізь стіни виконані у обрізах сталевих труб та закриті вогнетривкою сумішшю;

- приміщення підприємства обладнані протипожежною сигналізацією.

- Передбачений блискавкозахист будівлі від прямих ударів блискавки, що забезпечується за рахунок сітчатого блискавковідводу.

Розділ 5

Охорона навколишнього середовища

5.1. Фактори удосконалення виробництва препарату Міцерол, що впливають на навколишнє середовище

При удосконаленні виробництва капсул препарату Міцерол, використовується целюлоза, вода, повітря, які забруднюються у результаті власне виробництва на

фармацевтичних заводах чи фабриках. Склад стічних вод та відпрацьованого повітря може нести в собі небезпеку для навколишнього середовища.

Головним мінусом для навколишнього середовища під час удосконалення виробництва Міцеролу є недолік компаній з комплексним підходом до утилізації вторсировини. Але, тим не менше, робота в цьому напрямку ведеться. У процесі удосконалення виробництва препарату Міцерол, можуть залишитись такі небезпечні речовини як відходи від автоматичних машин, що беруть участь в процесі створення кишковорозчинних капсул. При виробництві препарату Міцерол викривують бактерії роду *Saccharomyces cerevisiae*, вони хоч і не є патогенними для організму людини, але у великих кількостях можуть негативно впливати та утворювати грибки як у приміщенні, так і в організмі людини викликати кандидоз. Також використання гідроксипропілметил целюлози є цілком безпечним для навколишнього середовища, але

Стрімкий розвиток фармацевтичної галузі в останні роки створює потенційну можливість та призводить до утворення й накопичення фармацевтичних відходів. За визначенням ВООЗ – це відходи, що складаються з медичних препаратів (ліки, у яких закінчився термін придатності або які більше не потрібні, предмети, що забруднені фармацевтичними препаратами або містять їх (пляшечки, коробки тощо). Окремо виділені генотоксичні відходи, що містять речовини, які можуть виявляти шкідливу дію на генетичні структури (цитостатичні ліки, генотоксичні хімічні речовини, їх залишки та будь-який матеріал, забруднений ними).

Біоактивним хімічним речовинам як можливим забруднювачам довілля до останнього часу практично не приділялось уваги.

Проте неякісні лікарські засоби та відходи фармацевтичної промисловості є найбільш шкідливою групою відходів несуть у собі великий ризик небезпеки для навколишнього середовища. Відповідно до Базельської конвенції (1998 р.) медичні відходи лікарень, поліклінік та клінік, відходи на виробництві, продукти переробки фармацевтичної продукції, фармацевтичні товари, ліки та препарати, які не піддалися збуту, відходи виробництва, одержання та застосування біоцидів та фітофармацевтичних препаратів відносяться до так званого Жовтого переліку, й усі

без винятку визначаються як небезпечні. Препарат Міцерол виробляється на фармацевтичному заводі, та його відходи (так само як і відходи від інших фармацевтичних препаратів) забруднюють навколишнє середовище та потребують спеціальної утилізації.

Лікарські засоби та їх активні метаболіти постійно надходять у водне середовище через оброблені та необроблені каналізаційні стоки. Для більшості фармацевтичних препаратів, на відміну від СОЗ, не характерна біокумулятивність та леткість. Однак, деякі з них є надзвичайно стійкими, а інші з низькою персистентністю при постійному та тривалому надходженні в навколишнє середовище можуть справляти ефекти справжніх стійких полютантів, оскільки швидкість їх трансформації й видалення зрівноважується швидкістю заміщення.

За відсутності в Україні цілісної системи поводження з відходами фармацевтичного виробництва та непридатними медпрепаратами, ці ліки, ставши неякісними, опиняються на полігонах для побутових відходів, на смітниках або видаляються в комунальній каналізаційній колектор. Таким чином, відбувається свідоме забруднення людиною природного середовища не тільки свого існування, але й усієї біоти, особливо водної, яка є дуже чутливою до біологічно активних хімічних забруднювачів.

Очисні споруди не розраховані на такий тип забруднювачів, а існуючі технологічні схеми очистки стічних вод не завжди можуть забезпечити достатній рівень видалення цих полютантів і тому потребують модернізації.

Для позитивного вирішення проблеми безпечного поводження з фармацевтичними відходами, зокрема, непридатними медпрепаратами, вважаємо за доцільне виконання наступних заходів:

- Інвентаризація основних та ймовірних місць утворення і накопичення фармацевтичних відходів для визначення їх кількості.
- Розробка та застосування найбільш екологічно безпечних та сприйнятливих у фінансовому відношенні методів знешкодження фармвідходів, що є дуже важливим моментом на даному етапі економічного розвитку країни; проведення їх гігієнічної оцінки.

- Найбільш перспективним вважається метод піролізу - контрольований процес розкладу органічних сполук під дією високих температур. З метою всесторонньої гігієнічної оцінки цей метод потребує проведення комплексних досліджень щодо забруднення атмосферного повітря та повітря робочої зони, ступеню небезпеки золошлаків, що утворюються після піролізу відходів, для кожного терапевтичного класу ліків.
- Метод іммобілізації/інкапсуляції застосовується для знешкодження медпрепаратів, у тому числі особливо небезпечних, але для незначної кількості – до 50 кг. Ефективність методу залежить від фізико-хімічних властивостей та хімічної будови препаратів, що обробляються. Розробка рецептури і співвідношення основних її компонентів для іммобілізації ліків потребує індивідуального підходу та експериментальних досліджень.
- Зменшення та попередження забруднення довкілля фармпрепаратами (запобігання прямому скиду неочищених стічних вод у навколишнє середовище, повторне використання оброблених стічних вод).
- Розвиток нових або вдосконалення існуючих технологій очистки та водопідготовки
- Налагодження системи організованого первинного збору неякісних ліків від населення з метою запобігання їх неконтрольованого надходження в навколишнє середовище.
- Виділення потоку фармацевтичних відходів серед медичних у лікувально-профілактичних закладах.
- Впровадження та дотримання правил належної виробничої практики усіма ланками, від яких залежить якість лікарського препарату: підприємства-виробника (GMP), баз доклінічного та клінічного дослідження, лабораторій з контролю якості ліків (GLP, GCP) і дистриб'ютора (GDP).
- Впровадження використання на виробництві оптично чистих терапевтичних ізомерів для зменшення побічних ефектів ліків і загальної дози для пацієнтів на 50%, а отже і навантаження для довкілля (згідно з рекомендаціями FDA U.S.).

- Забезпечення формування та підвищення екологічної свідомості і культури населення, його поінформованості про можливі небезпечні наслідки неправильного поводження з неякісними ліками, особливо з найбільш небезпечними.

5.2. Аналіз нормативних документів у галузі поводження з відходами

При проведенні робіт у сфері поводження з відходами на підприємстві, необхідно керуватися дійсним екологічним законодавством України.

Основним законодавчим документом, що встановлює правила поводження з відходами є закон України «Про відходи», від 1998р . Питання утилізації та знищення лікарських засобів і відходів фармацевтичної промисловості регулюється Законом України «Про лікарські Засоби», у ст. 23 якої вказано, що некондиційна продукція, а також неякісні препарати, включаючи ті, термін придатності яких вийшов, підлягають утилізації та знищенню. Утилізація та знищення лікарських речовин проводиться у відповідності до правил, які затверджуються МОЗ України, та іншими вимогами законодавства. Приказом від 08.07.2004 р. №349 МОЗ затвердило Правила поводження утилізації та знищення неякісних лікарських засобів та фармацевтичних відходів.

Окремі положення деяких законодавчо-нормативних документів стосовно проблеми поводження з цією групою відходів вказані у Наказі МОЗ України від 19.03.99 р. №67/59 “Про затвердження Правил проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів, до складу яких входять наркотичні засоби, психотропні речовини та прекурсори”

На сьогоднішній день у категорію відходів, що підлягають регулювання, включені наступні групи:

- Y1 Медичинські відходи, отримані в результаті лікувального уходу за пацієнтами в лікарнях, поліклініках та клініках
- Y2 Відходи виробництва та переробки фармацевтичної продукції
- Y3 Непотрібні фармацевтичні товари, ліки та препарати
- Y4 Відходи виробництва, отримання та застосування біоцидів та фіто фармацевтичних препаратів.

Відповідне положення міститься в постанові КМУ від 13.07.2000 г. № 1120 «Про затвердження Положення про контроль за трансграничним перевезенням небезпечних відходів та їх утилізацією/видаленням Жовтого та Зеленого переліків відходів» та відповідає додатку до Базельської конвенції про контроль за трансграничними перевезеннями небезпечних відходів та їх знищенням.

5.3. Поводження з відходами виробництва антибіотика Азитроміцину

Відходи виробництва поділяються на фармацевтичні (ті, що містять активний компонент) та нефармацевтичні (загальні відходи, паперові відходи, брак упаковки).

Для утилізації, знешкодження, знищення або захоронення відходів та невідповідної продукції, які не підлягають утилізації чи переробці на підприємстві, укладаються угоди із спеціалізованими організаціями, які мають відповідну ліцензію

Міністерства охорони навколишнього природного середовища України.

Відходи що утворюються внаслідок виробничої та господарської діяльності, в залежності від їх видів, підлягають:

- нормуванню;
- збиранню;
- сортуванню;
- розміщенню в спеціально відведених місцях;
- своєчасному вилученню з виробничих ділянок;
- утилізації;
- видаленню;
- знищенню.

Всі види відходів поділяються на відповідні групи. Не допускається змішування різних груп відходів.

Технологічне обладнання та технологічний процес виробництва таблеток азитроміцину забезпечує відсутність аварійних викидів у атмосферне повітря.

Каналізаційна мережа для відводу промислових стоків по всій довжині закрита та виконана з негорючого матеріалу (сталевих труб по ГОСТ 10704-76). Для технологічного об'єкту визначено можливий склад, температура, кількості стоків, що направляються у каналізацію.

Промислові стічні води (від миття приміщень, обладнання, інвентарю) за санітарно-хімічними показниками повинні відповідати нормативним вимогам та можуть скидатися у міську каналізаційну мережу без попередньої очистки. Вимоги до скидання виробничих стічних вод у водойми зумовлені Законом України «Про охорону навколишнього природного середовища» і регламентуються «Правилами охорони поверхневих вод від забруднення стічними водами». Об'єми зливів у каналізацію у розрахунку на річний випуск таблеток азитроміцину складають 540 м³.

Відходи склобою та брукту по мірі його накопичення передаються стороннім організаціям згідно укладеного договору.

Відповідальність за зберігання відходів з дотриманням санітарних вимог несе начальник структурного підрозділу.

У процесі виробництва застосовуються наступні заходи щодо забезпечення охорони навколишнього середовища:

- забезпечення безперебійної роботи усіх газо- та пиловловлюючих систем;
- герметизація технологічного обладнання та трубопроводів;
- застосування герметично закритих ємностей для транспортування та тимчасового зберігання вихідної сировини та проміжної продукції;
- систематичний контроль вентиляційних викидів та промислових стоків відповідно до встановленого плану-графіку;
- для тимчасового зберігання промислових відходів використовуються герметичні контейнери, які встановлено на спеціальних майданчиках.

У розділі «Охорона навколишнього середовища» розглянуто систему поводження з відходами фармацевтичних виробництв в Україні. Визначено заходи щодо безпечного поводження з відходами, серед яких як найбільш перспективними можна відмітити метод піролізу та іммобілізації.

Проаналізовано нормативні документи у галузі поводження з відходами. Так, базовим документом є ЗУ «Про відходи» та ЗУ «Про лікарські Засоби». Важливим міжнародним документом, що регулює поводження з фармацевтичними відходами є постанові КМУ від 13.07.2000 г. № 1120 «Про затвердження Положення про

контроль за трансграничним перевезенням небезпечних відходів та їх утилізацією/видаленням Жовтого та Зеленого переліків відходів», яка була впроваджена після приєднання України до Базельської конвенції.

Розглянуто процедуру утилізації відходів виробництва антибіотика Азитроміцину.

Оцінено екологічну безпеку даного виробництва.

Запропоновано заходи щодо забезпечення охорони навколишнього середовища, зокрема нормування та сортування твердих побутових відходів для подальшої переробки, систематичний контроль вентиляційних викидів та промислових стоків, використання герметичних контейнерів для зберігання фармацевтичних відходів до передачі на утилізацію стороннім організаціям.

ВИСНОВКИ

Технологія приймання ліків за допомогою кишковорозчинних капсул використовує фармацевтичну целюлозную ентросолюбільну промисловість в якості водної дисперсії для отримання оболонок капсул за допомогою традиційної технології виготовлення капсул.

В ході виконаної роботи, були приведені докази, що кишковорозчинні капсули представляють собою новий, більш швидкий і простий засіб для перорального використання, доставки лабільних речовин, таких як пептиди, нуклеотиди, живі біофармацевтичні продукти і вакцини. Ентросолюбільна функціональність в формі капсули дає нові можливості для швидкого створення прототипу і скринінгу рецептури, дозволяє швидко тестувати результати «in vivo» і мінімізує ризик загострень при проблемах з шлунком. Ентросолюбільну властивість капсул оцінювали «in vitro» і результати показали, що вони відповідають фармакопейним критеріям часу розчинення. Кишковорозчинні капсули захищають активну речовину

від впливу кислотного середовища шлунку і забезпечують швидке вивільнення у дванадцятипалій кишці.

СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ

1. Муравьева Д. А. Фармакогнозия: Учебник. — 3-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1991. —560 с.: ил.— (Учеб. лит. Для студ. фарм. ин-тов)
2. Фармакогнозия. Атлас: Учеб. пособие/ Под ред. Н. И. Гринкевич, Е. Я. Ладыгиной. — М.: Медицина, 1989. — 512 с.: ил.— (Учеб. лит. Для студ. мед. ин-тов. Фарм. фак.).
3. Пирог Т.П. Загальна мікробіологія: Підручник / Т.П. Пирог. – Київ: НУХТ, 2010, 2-ге видання. – 632 с.
4. Пирог Т.П. Загальна біотехнологія: Підручник / Т.П. Пирог, О.А. Ігнатова. – Київ: НУХТ, 2009. – 336 с.

5. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома / Б.А. Шендеров. – Москва: ДеЛи принт, 2008. – 319 с.
6. Бухарин О.В. Экология микроорганизмов человека / О.В. Бухарин, А.В. Вальшев, Ф.Г. Гильмутдинова и др. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 479 с.
7. Старовойтова С.О. Технологія пробіотиків: Підручник / С.О. Старовойтова, О.І. Скроцька, Ю.М. Пенчук, Т.П. Пирог. – Київ: НУХТ, 2012. – 318 с.
8. Прищеп Т.П. Основы фармацевтической биотехнологии: Учебное пособие / Т.П. Прищеп, В.С. Чучалин, К.Л. Зайков та ін. – Ростов на Дону: Феникс, 2006. – 256 с.
1. Мазнев Н. И. М 13 Энциклопедия лекарственных растений. 3-е изд., испр. и доп. — М.: Мартин. 2004. - 496 с.
2. Ковальов В.М., Павлій О.1., Ісакова Т.1. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. - Харків: УкрФА, 2000. - 703 с.
3. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения. /под ред. Яковлева Г.П., Блиновой К.Ф. – С. Пб.: Специальная литература, 1999. – 996 с.
4. Фармакогнозия: Учебное пособие / Попова Н.В., Городнянская Л.М., Сербии А.Г., Ковалев В.Н. - Харьков: УкрФА, 1999. -318с.
5. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/ МЗ СССР. — 11-е изд.,— М.: Медицина, 1987.
6. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие Г 72 методы анализа. Лекарственное растительное сырье/ МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989.
7. Практикум по фармакогнозии: Учеб. Пособие для студ. Вузов В. Н. Ковалев, Н. в. Попова, в. С. Кисличенко и др.; под. общ. Ред. В. Н. Ковалева. – Х.: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2003.
8. Растительные лекарственные средства / Максютин Н.П., Комиссаренко Н.Ф., Прокопенко А.П. и др. - К.: Здоров'я, 1985. -274с.

9. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. — М.: Изд-во ГУГК, 1980. -340 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - Харьков, 1999.
11. Гудвин Т., Мерсер Э. Введение в биохимию растений: В 2 т.-М.:Мир, 1986.-257 с.
12. <http://www.fito.nnov.ru/>
13. <http://www.countrysideliving.net/>
14. <http://www.lectrava.ru/>
15. ГОСТ 12.0.003-74. Система стандартов безопасности труда. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация
16. Постанова № 42 від 01.12.99 - Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень ДСН 3.3.6.042-99.
17. ДСН 3.3.6.037-99. Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку.
18. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны
19. ГОСТ 12.1.029-80 “Система засобів безпеки праці. Засоби і методи захисту від шуму. Класифікація”
20. ГОСТ 12.4.080-79 ССБТ. Светофильтры стеклянные для защиты глаз от вредных излучений на производстве. Технические условия.
21. ГОСТ 12.1.007-76 “ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности”
22. Основы техники безопасности в микробиологических и вирусологических лабораториях / С. Г. Дроздов, Н. С. Гарин, Л.С. Джиндоян, В.М. Тарасенко. – АМН СССР. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
23. Определение интенсивности теплового излучения [Электронный ресурс]: учебное электронное текстовое издание / В.С. Мушников, И.Н. Фетисов, Е.Е. Барышев. - Екатеринбург: Изд-во ГОУ ВПО УГТУ-УПИ, 2005. - 15 с.

24. Методичні вказівки до дипломного проекту «Розрахунок загальнообмінної вентиляції» з розділу «Охорона праці» /Укладачі: Л.О.Гурець, О.П.Будьоний.– Суми: Видавництво СумДУ, 2010. – 23с.
25. Захаров Л. П. Техника безопасности в химических лабораториях. – Л.: Химия, 1985. – 184 с.
26. Иванов Б. И. Пожарная безопасность в химических лабораториях. М.: Химия, 1988. – 112 с. Кривохатко А.Г. Биотехнологические приемы регенерации растений в культуре тканей и органов и клонального микроразмножения полыни эстрагон (*Artemisia dracunculus* L.): дисс. ... канд. биол. наук (03.00.20 «биотехнология») / А.Г. Кривохатко. – Симферополь, 2014. – 181 с.
27. Кушнір Г.П. Мікроклональне розмноження рослин / Г.П. Кушнір, В.В. Сарнацька. – Київ: Наукова думка, 2005. – 272 с.
28. Ветчинкина Е.М. Сохранение редких видов растений в генетических коллекциях *in vitro* / Е.М. Ветчинкина, И.В. Ширнина, С.Ю. Ширнин [и др.] // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки. – 2012. – № 7. – С. 109–118.