

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

Інститут (факультет) біотехнології та екологічного контролю  
Кафедра біотехнології і мікробіології

**«До захисту в ЕК»**

Директор інституту(декан факультету)

Наталія ГРЕГІРЧАК

(підпис)

(ім'я та прізвище)

« 08 » грудня 2025 р.

**«До захисту допущено»**

Завідувач кафедри

Віктор СТАБНІКОВ

(підпис)

(ім'я та прізвище)

« 08 » грудня 2025 р.

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
**НА ЗДОБУТТЯ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ МАГІСТРА**

зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія»

(код та назва спеціальності)

освітньо-професійної програми «Промислова та фармацевтична біотехнологія»

на тему: Біотехнологія молочної кислоти медичного призначення з відновлювальної сировини

Виконав: здобувачка II курсу, групи ПФБ-2-1М

ГВОЗДЕЦЬКА Катерина Валеріївна

(прізвище, ім'я, по батькові повністю)

(підпис)

Керівник СТАБНІКОВ Віктор Петрович

(прізвище, ім'я та по батькові повністю)

(підпис)

Консультанти

(прізвище та ініціали)

(підпис)

(прізвище та ініціали)

(підпис)

(прізвище та ініціали)

(підпис)

Рецензент Валентин ОЛШЕВСЬКИЙ

(прізвище, ім'я)

(підпис)

Я як здобувачка Національного університету харчових технологій розумію і підтримую політику університету з академічної доброчесності. Я не надавала і не одержувала недозволеної допомоги під час підготовки цієї роботи. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Здобувач

(підпис)

Київ – 2025 р.

# НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Інститут (факультет) Біотехнології та екологічного контролю

Кафедра біотехнології і мікробіології

Освітній ступінь магістр

Спеціальність 162 «Біотехнології та біоінженерія»

(код і назва)

Освітньо-професійна програма «Промислова та фармацевтична біотехнологія»

(назва)

## ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри біотехнології і мікробіології

Віктор СТАБНІКОВ

“ 01 ” листопада 2025 року

## ЗАВДАННЯ

### НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА

ГВОЗДЕЦЬКОЇ Катерини Валеріївни

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Біотехнологія молочної кислоти медичного призначення з відновлювальної сировини

керівник роботи СТАБНІКОВ Віктор Петрович, д.т.н., проф.,  
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом закладу вищої освіти від 05 листопада 2025 року № 912-кв

2. Строк подання здобувачем роботи 01.12.2025

3. Вихідні дані до роботи цільовий продукт: полімолочна кислота, продуцент: *Lactobacillus rhamnosus*

4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) Розділ 1. Методи одержання полімолочної кислоти. Розділ 2. Особливості полімолочної кислоти як біодеградабельного матеріалу. Розділ 3. Біотехнологічне одержання молочної кислоти з відновлювальних ресурсів. Розділ 4. Техніко-економічне обґрунтування. Розділ 5. Обґрунтування вибору стадій технологічного процесу для одержання субстанції молочної кислоти. Розділ 6. Опис технологічної схеми виїдлення та очищення молочної кислоти. Розділ 7. Технологічні особливості отримання ін'єкційного препарату на основі полімолочної кислоти. Розділ 8. Контроль виробництва. Розділ 9. Проект заявки на корисну модель

5. Перелік графічного матеріалу

Виробництво субстанції (концентрату) молочної кислоти – технологічна схема на 1 лист формату А 1, апаратурна схема на 1 лист формату А1. Виробництво ін'єкцій медичного призначення молочної кислоти - технологічна схема на 1 лист формату А1, апаратурна схема на 2 листа формату А1.

## 6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

7. Дата видачі завдання 06 листопада 2025 року

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№	Назва етапів виконання кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Розділ 1. Методи одержання полімолочної кислоти	06.11.2025-09.11.2025	
2	Розділ 2. Особливості полімолочної кислоти як біодеградабельного матеріалу	10.11.2025-13.11.2025	
3	Розділ 3. Біотехнологічне одержання молочної кислоти з відновлювальних ресурсів	14.11.2025-16.11.2025	
4	Розділ 4. Техніко-економічне обґрунтування	17.11.2025-20.11.2025	
5	Розділ 5. Обґрунтування вибору стадій технологічного процесу для одержання субстанції молочної кислоти	21.11.2025-23.11.2025	
6	Розділ 6. Опис технологічної схеми виїдлення та очищення молочної кислоти	24.11.2025-25.11.2025	
7	Розділ 7. Технологічні особливості отримання ін'єкційного препарату на основі полімолочної кислоти	26.11.2025-27.11.2025	
8	Розділ 8. Контроль виробництва	28.11.2025-29.11.2025	
9	Розділ 9. Проект заявки на корисну модель	28.11.2025-30.11.2025	
10	Оформлення графічної частини	24.11.2025-30.11.2025	
11	Оформлення пояснювальної записки	24.11.2025-30.11.2025	

Здобувач \_\_\_\_\_  
(підпис)

Катерина ГВОЗДЕЦЬКА \_\_\_\_\_  
(ім'я та прізвище)

Керівник роботи \_\_\_\_\_  
(підпис)

Віктор СТАБНІКОВ \_\_\_\_\_  
(ім'я та прізвище)

## РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці технології виділення молочної кислоти з метою її подальшої поліконденсації до полімолочної кислоти для її використання у сфері естетичної медицини, зокрема для виробництва ін'єкцій краси.

Полімолочна кислота – це сучасний біодеградабельний полімер, який має широкий спектр використання. З врахуванням високої зацікавленості, зокрема жінок, щодо вікових змін, широкого розголосу набули методи естетичної медицини. Через що, по техніко-економічному обґрунтуванню було запропоновано використання полімолочної кислоти в складі ін'єкцій краси як основного компонента. За одержаними розрахунками, потреба в полімолочній кислоті складає 108 кг, а молочної кислоти як субстанції для її виробництва – 540 кг з врахуванням втрат при очищенні.

Особлива увага в роботі приділена питанню очищення молочної кислоти як основної субстанції до фармацевтичної якості, оскільки саме ступінь чистоти цього реагенту визначає ефективність і безпечність подальшого полімеризаційного процесу. У роботі проаналізовано технології глибокого очищення молочної кислоти, включаючи мембранні методи, йонообмінну хроматографію та інших методик. Обрана технологія виділення та очищення має кілька переваг, по-перше, відсутність застосування інших розчинників, які можуть впливати на молочну кислоту, а по-друге, можливість автоматизації процесу до безперервності рідкого потоку, оскільки кінцева субстанція – це концентрат молочної кислоти.

Робота містить вступ, 9 розділів, висновки та список літератури, що складається з посилань на 237 джерел (75 інтернет ресурсів та 162 статті/патенти). В роботі наведено 17 рисунків та 19 таблиць. Графічна частина представлена технологічною та апаратною схемами по 2 та 3 листа формату А1 відповідно. Загальна кількість сторінок – 160.

**Ключові слова:** молочна кислота, полімолочна кислота, ін'єкції краси, очищення, біополімер, біотехнологія, косметологія.

## ABSTRACT

The qualification work is devoted to the development of a technology for lactic acid isolation with the aim of its subsequent polycondensation into polylactic acid for use in aesthetic medicine, particularly for the production of beauty injections.

Polylactic acid is a modern biodegradable polymer with a wide range of applications. Considering the high level of interest, especially among women, regarding age-related changes, aesthetic medicine methods have gained significant popularity. Therefore, based on the techno-economic assessment, the use of polylactic acid as the main component in beauty injections was proposed. According to the obtained calculations, the demand for polylactic acid is 108 kg, and for lactic acid as the starting substance for its production—540 kg, taking into account purification losses.

Special attention in the work is given to the purification of lactic acid to pharmaceutical-grade quality, as the degree of purity of this reagent determines the efficiency and safety of the subsequent polymerization process. The study analyzes advanced lactic acid purification technologies, including membrane methods, ion-exchange chromatography, and other approaches. The selected isolation and purification technology offers several advantages: first, it eliminates the use of additional solvents that could affect lactic acid; second, it enables process automation up to continuous liquid-flow mode, since the final substance is concentrated lactic acid.

The work contains an introduction, 5 chapters, conclusions and a list of references, consisting of references to 237 sources (75 Internet resources and 162 articles/patents). The work contains 17 figures and 19 tables. The graphic part is presented by technological and hardware diagrams on 2 and 3 sheets of A1 format, respectively. The total number of pages is 158.

*Keywords:* lactic acid, polylactic acid, beauty injections, purification, biopolymer, biotechnology, cosmetology.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	9
<b>ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ.....	11
РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ ЯК БІОДЕГРАДАБЕЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ.....	19
2.1. Гідролітична деградація полімолочної кислоти.....	19
2.2. Фотохімічна деградація полімолочної кислоти.....	21
2.3. Термічна деградація полімолочної кислоти.....	22
2.4. Хімічна деградація полімолочної кислоти.....	24
2.5. Механічна деградація полімолочної кислоти.....	25
2.6. Біологічна деградація полімолочної кислоти.....	26
РОЗДІЛ 3. БІОТЕХНОЛОГІЧНЕ ОДЕРЖАННЯ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ З ВІДНОВЛЮВАЛЬНИХ РЕСУРСІВ.....	31
3.1. Рослинні відновлювальні ресурси, як цінне джерело поживних речовин.....	31
3.1.1. Лігноцелюлозні ресурси.....	31
3.1.2. Крохмалевмісні рослинні ресурси.....	35
3.1.3. Цукровмісні сировинні ресурси.....	37
3.2. Біологічні агенти для біосинтезу молочної кислоти.....	39
<b>ІНЖЕНЕРНА ЧАСТИНА РОБОТИ</b>	
РОЗДІЛ 4. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ.....	46
4.1. Характеристика полімолочної кислоти.....	46
4.2. Розрахунок потреби полімолочної кислоти.....	51
4.3. Розрахунок річної потужності виробництва.....	57
РОЗДІЛ 5. ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СТАДІЙ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЇ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ.....	63
5.1. Обґрунтування вибору післяферментаційних процесів отримання субстанції молочної кислоти.....	63

5.1.1. Обґрунтування першого етапу очистки молочної кислоти – фільтрація та видалення твердих домішок.....	64
5.1.2. Обґрунтування другого етапу очистки молочної кислоти – пом'якшення.....	67
5.1.3. Обґрунтування третього етапу очистки молочної кислоти – електродіаліз.....	70
5.1.4. Обґрунтування четвертого етапу очистки молочної кислоти – глибоке очищення.....	72
5.1.5. Обґрунтування останнього етапу для одержання субстанції молочної кислоти – концентрування.....	78
5.2. Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків по стадіях.....	85
5.3. Специфікація обладнання.....	90
РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИДЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ.....	93
РОЗДІЛ 7. ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОТРИМАННЯ ІН'ЕКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ.....	97
7.1. Обґрунтування вибору форми та упаковки ін'екційного медичного засобу на основі полімолочної кислоти.....	97
7.2. Обґрунтування технологічних особливостей одержання ін'екційного медичного засобу на основі полімолочної кислоти.....	100
7.3. Матеріальний розрахунок на серію виробництва ін'екційного медичного засобу на основі полімолочної кислоти.....	103
7.4. Специфікація обладнання.....	105
7.5. Опис технологічного процесу.....	110
РОЗДІЛ 8. КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА.....	116
8.1. Контроль виробництва субстанції молочної кислоти у вигляді рідкого концентрату.....	116
8.1.1. Ідентифікація молочної кислоти та визначення домішок.....	116
8.1.2. Визначення концентрації молочної кислоти.....	117

8.1.3. Визначення рН концентрату молочної кислоти.....	118
8.1.4. Визначення щільності концентрату молочної кислоти.....	118
8.1.5. Визначення в'язкості концентрату молочної кислоти.....	119
8.2. Методи контролю ін'єкційного препарату на основі полімолочної кислоти.....	120
<b>РОЗДІЛ 9. ПРОЄКТ ЗАЯВКИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ.....</b>	<b>125</b>
9.1. Галузь і застосування корисної моделі.....	125
9.2. Відомі аналоги та їх основні недоліки.....	125
9.3. Постановка задачі корисної моделі та її вирішення.....	127
9.4. Опис запропонованого способу.....	119
9.5. Формула корисної моделі.....	133
9.6. Реферат.....	133
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>134</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>135</b>
<b>ДОДАТОК.....</b>	<b>156</b>

## ВСТУП

Однією з ключових тенденцій сучасної біотехнології є впровадження відновлювальних, екологічно чистих джерел сировини для виробництва біологічно активних речовин і полімерів. У зв'язку з глобальними екологічними викликами, скороченням ресурсів нафтопродуктів та зростаючим попитом на безпечні матеріали для медицини та косметології, важливе місце посідає молочна кислота (МК) – цінна органічна сполука, яка може бути отримана шляхом мікробної ферментації вуглеводної сировини, зокрема з агропромислових відходів (Dhanasingh et al, 2024).

Молочна кислота слугує ключовою сировиною для синтезу полімолочної кислоти (ПМК) – біополімеру з високою біосумісністю, біодеградабельністю та мінімальною токсичністю. Особливої актуальності набуває використання ПМК у естетичній медицині, де вона входить до складу ін'єкцій краси, що застосовуються для корекції вікових змін шкіри, стимуляції синтезу колагену та контурної пластики. У зв'язку з цим виникає потреба у високочистій молочній кислоті, яка відповідає фармацевтичним стандартам і може бути використана для полімеризації з мінімальним ризиком утворення домішок чи побічних продуктів (Li et al, 2020).

У процесі біотехнологічного одержання МК мікроорганізмами, в живильному середовищі накопичується не лише цільова речовина, але й широкий спектр сторонніх домішок: залишкові цукри, білки, органічні кислоти, неорганічні солі, барвники тощо. Тому етапи виділення та очищення молочної кислоти мають критичне значення для забезпечення її придатності до подальшого використання, зокрема – для синтезу високоякісної полімолочної кислоти медичного та косметологічного призначення (Abedi, & Hashemi, 2020).

Особливо важливим є вибір дешевої, доступної та відновлювальної сировини, яка містить вуглеводи, здатні піддаватися ферментації. У цьому

					<i>НУХТ БТЕК 02.01.01 КР ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Лист</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>		<i>Гвоздецька К.В.</i>			<i>ВСТУП</i>	<i>Лім.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Перевір.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>					9	2
<i>Реценз.</i>						<i>Кафедра БТМ</i>		
<i>Н. Контр.</i>								
<i>Затверд.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>						

контексті значний науково-практичний інтерес становлять вторинні продукти сільського господарства та харчової промисловості, зокрема патока, меляса, кукурудзяні стебла, гідролізати целюлозовмісних відходів. Їх використання дозволяє не лише зменшити вартість кінцевого продукту, а й сприяє формуванню циклічної біоекономіки (Blasi et al, 2023).

Практична цінність даної теми полягає у поєднанні екологічного підходу до вибору сировини з високотехнологічними рішеннями у сфері очищення ферментаційного продукту, що відкриває перспективи для подальшого застосування молочної кислоти у фармацевтичній і косметичній галузях.

Новизною роботи є одержання високоочищеної молочної кислоти, яку синтезують біотехнологічним шляхом за допомогою культивування *Lactobacillus rhamnosus* SCJ9 на гідролізаті низькосортної стружки маніюки (Unban et al, 2020). Такий підхід дозволяє одержати дешеву та екологічну субстанцію, яку потім можна переробити в готовий продукт з високою доданою вартістю.

## РОЗДІЛ 1

### МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ

Одержання полімолочної кислоти (PLA) передбачає кілька основних методів, кожен з яких має свої переваги й недоліки. Основні методи отримання PLA включають біотехнологічне бродіння для отримання молочної кислоти, хімічну полімеризацію молочної кислоти до полілактиду, а також новітні біотехнологічні методи синтезу (de Albuquerque et al, 2021).

Синтез PLA передбачає 2 основні етапи, першим з яких є біотехнологічний синтез молочної кислоти, а другим – полімеризація одержаної кислоти за допомогою відповідного методу (див.нижче). Нижче розглянемо кожен етап окремо (de Albuquerque et al, 2021):

#### 1. Біотехнологічне бродіння для отримання молочної кислоти

Біотехнологічне бродіння для отримання молочної кислоти є ключовим етапом у виробництві PLA, оскільки саме молочна кислота служить основною сировиною для подальшої полімеризації. Цей процес базується на використанні мікроорганізмів, які здатні ферментувати різні вуглеводи (наприклад, глюкозу, фруктозу, крохмаль) у молочну кислоту (Ahmad, Banat & Taher, 2020).

Для біотехнологічного процесу отримання молочної кислоти використовуються відновлювані ресурси рослинного походження. Основними джерелами сировини є (Wang, Tashiro, & Sonomoto, 2015):

- Кукурудза, цукровий буряк, цукрова тростина - ці культури багаті на крохмаль та цукри, що полегшує ферментацію.
- Відходи харчової промисловості, такі як картопляні шкурки, побічні продукти переробки кукурудзи та інші органічні відходи, що дозволяє зменшити витрати на сировину та сприяє переробці відходів.
- Лігноцелюлозні відходи, наприклад, солома, деревна тирса, які

					<i>НУХТ БТЕК 02.01.01 КР ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Лист</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>		<i>Гвоздецька К.В.</i>			<i>РОЗДІЛ 1 МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ</i>	<i>Літ.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Архивів</i>
<i>Перевір.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>					11	8
<i>Реценз.</i>						<i>Кафедра БТМ</i>		
<i>Н. Контр.</i>								
<i>Затверд.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>						

потребують попередньої обробки для вивільнення цукрів, але значно здешевлюють процес завдяки дешевій і доступній сировині.

Для виробництва молочної кислоти використовуються спеціальні штами мікроорганізмів, здатних ефективно перетворювати цукри на молочну кислоту.

Основні групи мікроорганізмів включають:

- Молочнокислі бактерії (*Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp., *Streptococcus* spp.). Ці бактерії є найпоширенішими у виробництві молочної кислоти, оскільки мають високу ферментаційну активність і здатність продукувати як D(-)-, так і L(+)-ізомери молочної кислоти (Abedi & Hashemi, 2020).
- Грибкові мікроорганізми (*Rhizopus oryzae*, *R. arrhizus*). Ці гриби часто використовують для виробництва L(+)-молочної кислоти. Вони мають високу толерантність до рН і здатні забезпечувати високий вихід продукту (Ojo & de Smidt, 2023).
- Генетично модифіковані штами. Розробляються для оптимізації ферментації та забезпечення стабільного виходу молочної кислоти. Це можуть бути модифіковані штами *Escherichia coli* або *Saccharomyces cerevisiae*, що підвищують ефективність бродіння і скорочують час на отримання кінцевого продукту (Zhang, Yoshida & Vadlani, 2018; Choi et al, 2024).

Молочна кислота може існувати у двох формах (ізомерах), це L(+)-молочна кислота та D(-)-молочна кислота. Структура кінцевого PLA значною мірою залежить від того, який ізомер молочної кислоти використовується в процесі виробництва. Зазвичай *Lactobacillus* продукує переважно L(+)-молочну кислоту, тоді як інші види бактерій та грибків можуть утворювати як L(+)-, так і D(-)-ізомери (Pohanka, 2020; Trivedi, Gupta & Singh, 2023).

Наявність різних ізомерів впливає на кінцеві властивості PLA. Наприклад (Cunha et al, 2022):

- L-PLA (отриманий з L(+)-молочної кислоти) має вищу кристалічність, міцність і термостабільність.
- D,L-PLA (суміш ізомерів) зазвичай є аморфним полімером, що робить його більш гнучким, але менш міцним.

## 2. Полімеризація молочної кислоти до PLA

Полімеризація молочної кислоти до PLA є заключним етапом у виробництві полімолочної кислоти, який забезпечує отримання матеріалу з потрібними властивостями для застосування у виробництві біорозкладаних пластиків. Основними методами полімеризації є пряма поліконденсація молочної кислоти та кільцево-відкривальна полімеризація (ROP) циклічного димера – лактиду (Ahmad et al, 2021).

### 2.1. Пряма поліконденсація молочної кислоти

Пряма поліконденсація передбачає утворення довгих ланцюгів полімеру з молекул молочної кислоти шляхом видалення молекул води. Цей метод є відносно простим, оскільки він не потребує попереднього отримання лактиду і полягає у безпосередньому з'єднанні молекул молочної кислоти при нагріванні (Theodorou et al, 2023).

Етапи процесу (Theodorou et al, 2023; Kim & Woo, 2002):

1. Розігрів молочної кислоти. Реакцію починають при нагріванні молочної кислоти до температури близько 130–220°C.
2. Видалення води. Під час поліконденсації виділяється вода, яку необхідно безперервно видаляти, щоб уникнути інгібування реакції.
3. Конденсація молекул. У міру того, як видаляється вода, відбувається полімеризація молекул молочної кислоти у довгі ланцюги PLA.

### 2.2. Кільцево-відкривальна полімеризація (ROP) лактиду

Цей метод є найпоширенішим у промисловому виробництві PLA, оскільки дозволяє отримати PLA з високою молекулярною масою і кращими механічними властивостями. У ROP молочна кислота спочатку перетворюється на циклічний димер – лактид, який потім полімеризується у присутності каталізаторів. ROP

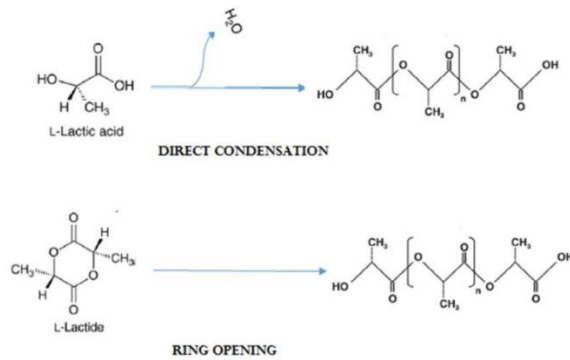
дозволяє досягти значно вищої молекулярної маси PLA порівняно з прямою поліконденсацією (Metkar et al, 2019).

Етапи процесу (Zhao, Nathaniel & Merenini, 2017):

1. Отримання лактиду. Спочатку молочна кислота перетворюється на лактид через дегідратацію і циклізацію молекул. Це зазвичай відбувається при нагріванні до температури 160–200°C у вакуумі або інертному газі.
2. Полімеризація лактиду. Після отримання лактиду відбувається кільцево-відкривальна полімеризація, де лактид полімеризується за допомогою каталізаторів, таких як оксиди або алкоксиди металів (наприклад, оксид олова, алюміній), при температурах 150–200°C. Під час цього процесу кільця лактиду "розриваються" і з'єднуються у довгий полімерний ланцюг.

Як вже було згадано вище, для цього методу використовується низка каталізаторів, які можна згрупувати на декілька категорій:

- Органічні каталізатори – часто використовуються для контрольованої полімеризації, однак процес може бути повільнішим. Органічні каталізатори є перспективними для ROP лактиду у виробництві PLA, оскільки вони можуть забезпечити високу ефективність полімеризації без використання металевих сполук, що знижує ризик забруднення кінцевого продукту залишками металу. До таких каталізаторів відносяться брønстедівські кислоти, гуанідини та аміни, N-гетероциклічні карбени, уреїди та тіоурани (Mezzasalma, Dove & Coulembier, 2017).
- Металеві каталізатори – оксиди і алкоксиди металів, такі як олово (Sn), алюміній (Al), цинк (Zn), є популярними завдяки високій активності й можливості контролювати молекулярну масу кінцевого продукту (Wu et al, 2023).



*Рис.1.1.* Схематичне зображення різниці методів одержання PLA, шляхом поліконденсації молочної кислоти та кільцево-відривальної полімеризації лактиду (Sahayaraj et al, 2021)

Наразі з'являється ще більше нових методів одержання PLA. Найбільш перспективним вважається саме біокаталітична полімеризація. Біокаталітична полімеризація – це екологічно чистий метод полімеризації, що використовує ферменти як каталізатори для синтезу полімерів, зокрема полімолочної кислоти (PLA). Цей підхід спрямований на заміну традиційних хімічних каталізаторів (особливо металевих), що можуть залишати небажані залишки та спричиняти токсичність продукту. Біокаталізатори на основі ферментів працюють у м'яких умовах, не потребують високих температур чи агресивних реагентів, що робить їх безпечними та стійкими з точки зору екології (Riaz et al, 2018).

Основні ферменти для біокаталітичної полімеризації (Pellis et al, 2015):

1. Лактази та ліпази.

Ферменти лактази та ліпази використовуються для полімеризації лактиду або молочної кислоти у м'яких умовах. Ліпази особливо популярні, оскільки вони можуть каталізувати реакцію полімеризації ефективно та при низьких температурах (Wong et al, 2014; Todea et al, 2021).

2. Естерази.

Естерази можуть ефективно каталізувати синтез ефірів, що є важливим у реакції міжмолекулярної полімеризації молочної кислоти. Ці ферменти добре працюють у водних середовищах, що забезпечує екологічну безпечність процесу (Hajighasemi et al, 2016)

### 3. Пептидази

Деякі види пептидаз також можуть використовуватися для каталізу полімеризації, особливо у випадках, коли потрібно модифікувати структуру кінцевого продукту або досягти стереорегулярності PLA (Watanabe et al, 2017).

Дослідницькі групи продовжують працювати над вдосконаленням методів біокаталітичної полімеризації. Наприклад, використання ліпази *Candida antarctica* для синтезу PLA дозволило досягти полімеру з високою молекулярною масою за температури 40°C, що є досить перспективним показником для масштабування (Lu, Lv, Liu, & Liu, 2019). Інші дослідники працюють над стабілізацією ферментів у водному середовищі або розробкою носіїв, що забезпечують стабільність ферментів при підвищених температурах, щоб покращити ефективність біокаталізу (Nikulin & Švedas, 2021).

В табл.1.1. розглянуті деякі методи, що використовуються для полімеризації молочної кислоти з метою одержання PLA.

Таблиця 1.1

#### Методи полімеризації молочної кислоти

Метод полімеризації	Принцип методу	Переваги	Недоліки	Джерело
Поліконденсація	Утворення полімеру шляхом поступового з'єднання молекул молочної кислоти, з виділенням води.	Можливість отримання полімерів з контролем молекулярної маси та ступеня полімеризації.	Низька швидкість реакції, необхідність видалення побічних продуктів (вода).	(Theodorou et al, 2023; Hu et al, 2016)
Полімеризація відкриття циклу	Використання лактонів (лактиду), що відкривають свій цикл і утворюють полімерні ланцюги.	Високий контроль над молекулярною масою та структурою полімеру, можливість регулювання властивостей матеріалу.	Складність синтезу лактонів, необхідність каталітичних систем.	(Metkar et al, 2019)

Біокаталізована полімеризація	Використання ферментів (наприклад, ліпаз, естераз) як каталізаторів для полімеризації молочної кислоти в полімер за низьких температур і без агресивних хімічних агентів.	Відсутність токсичних залишків і побічних продуктів у кінцевому PLA, що є критичним для медичних і харчових застосувань. Низька енергозатратність завдяки м'яким умовам реакції. Висока стереоселективність, що дозволяє контролювати структуру полімеру і його властивості.	Повільна швидкість реакції, що обмежує масштабування для промислових потреб. Висока вартість ферментів. Чутливість ферментів до умов середовища.	(Riaz et al, 2018)
Плазмова полімеризація	Використання плазми для активації молекул молочної кислоти та їх полімеризації.	Можливість полімеризації без додаткових каталізаторів, контроль над структурою полімеру.	Висока енергозатратність процесу, необхідність спеціалізованого обладнання.	(Yankov, 2022)
Фотополімеризація	Використання світла для ініціювання полімеризації молекул молочної кислоти або лактонів.	Можливість регулювання швидкості та ступеня полімеризації шляхом зміни інтенсивності світла.	Потреба в спеціальних умовах (світлочутливі мономери), обмежена глибина проникнення світла.	(Abdel-Rahma, Tashiro & Sonomoto, 2011)

Процес перетворення молочної кислоти в PLA через різні методи полімеризації дозволяє отримувати високоцінні біорозкладні полімери, які можуть бути використані в упаковці, медичних виробках та інших матеріалах. Використання органічних, металевих та біокаталізаторів в процесі полімеризації має свої переваги та недоліки, включаючи ефективність, швидкість реакції, екологічність та вартість.

Зважаючи на зростаючий попит на біорозкладні матеріали і необхідність скорочення пластикового забруднення, методи отримання полімолочної кислоти продовжують розвиватися. Зокрема, в майбутньому можна очікувати вдосконалення біотехнологічних методів для покращення ефективності бродіння і підвищення якості отриманого PLA. Також розвиток нових каталітичних систем і

оптимізація процесів полімеризації дозволять отримувати PLA з кращими властивостями та знижувати витрати на виробництво.

Всі методи, які використовують поновлювані ресурси і ведуть до отримання біорозкладних матеріалів, сприяють зменшенню пластикового забруднення навколишнього середовища. Вибір оптимального методу залежить від технічних, економічних та екологічних аспектів, включаючи доступність сировини, вартість виробництва та кінцеві властивості PLA.

## РОЗДІЛ 2

### ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ ЯК БІОДЕГРАДАБЕЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ

Полімолочна кислота є біорозкладним полімером, широко використовуваним у виробництві упаковки, медичних матеріалів, текстилю та інших виробів. Деградація PLA відбувається через розрив зв'язків у полімерному ланцюгу, і це може бути досягнуто різними методами залежно від умов і середовища.

#### 2.1. Гідролітична деградація полімолочної кислоти

Гідролітична деградація є одним із найважливіших процесів розкладання PLA. Цей метод ґрунтується на хімічному розриві естерних зв'язків у полімерному ланцюгу під впливом молекул води. У результаті відбувається поступове зменшення молекулярної маси полімеру, що призводить до утворення простіших сполук, таких як молочна кислота (Limsukon et al, 2023).

Процес гідролітичної деградації починається з реакції молекул води з естерними зв'язками. Вода атакує карбонільний атом вуглецю в цих зв'язках, що викликає розрив зв'язку між атомами вуглецю та кисню. На початкових етапах утворюються проміжні продукти, такі як коротші полімерні ланцюги та олігомери, які згодом розпадаються до мономерів молочної кислоти. В умовах природного середовища або за участі мікроорганізмів молочна кислота може далі перетворюватися у вуглекислий газ і воду (Limsukon et al, 2023).

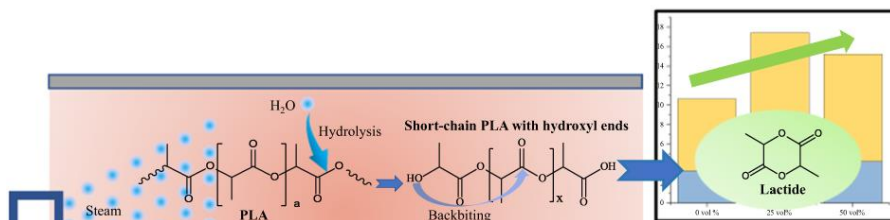


Рис.2.1. Схематичне зображення гідролітичної деградації PLA (Shao, Kumagai, Saito & Yoshioka, 2024)

					<b>НУХТ БТЕК 02.01.01 КР ПЗ</b>			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.	Гвоздецька К.В.				РОЗДІЛ 2 ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ ЯК БІОДЕГРАДАБЕЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ	Лім.	Арк.	Аркушів
Перевір.	Стабніков В.П.						19	12
Реценз.						<b>Кафедра БТМ</b>		
Н. Контр.								
Затверд.	Стабніков В.П.							

Швидкість цього процесу значною мірою залежить від умов, у яких перебуває матеріал. Одним із ключових факторів є температура. При низьких температурах, наприклад, нижче 37 °C, PLA залишається стабільним і розкладається дуже повільно. Проте підвищення температури до 60 °C і вище значно прискорює деградацію. Також важливу роль відіграє кислотність середовища. У нейтральному середовищі процес проходить повільно, але в кислих або лужних умовах швидкість розкладу значно збільшується через активну участь іонів  $H^+$  або  $OH^-$  (Elsawy, 2017).

Вологість також має значний вплив на деградацію. У середовищах із високим рівнем вологості PLA розкладається швидше, оскільки вода легко проникає до полімерних зв'язків. З іншого боку, у сухих умовах PLA може залишатися стабільним навіть за підвищених температур. Важливими характеристиками полімеру є рівень кристалічності та молекулярна маса. Аморфні зони полімеру розкладаються швидше через легший доступ води, тоді як більш кристалічні матеріали демонструють вищу стійкість. Полімери з нижчою молекулярною масою деградують швидше, оскільки вони мають більше кінцевих функціональних груп, які можуть взаємодіяти з водою (Elsawy, 2017).

Гідролітична деградація має значне практичне значення. У медицині вона використовується для створення біодеградабельних матеріалів, таких як хірургічні шви, імплантати та стенти. Ці матеріали поступово розкладаються в організмі, не залишаючи шкідливих продуктів. У сфері упаковки PLA використовується для виготовлення екологічно чистих виробів, які можуть розкладатися в умовах компостування. Крім того, цей метод є основою для утилізації відходів із PLA у промислових масштабах (Manavitehrani et al, 2016).

Проте гідролітична деградація має свої обмеження. У природних умовах цей процес може бути досить повільним, особливо за низької вологості або температури. Для прискорення розкладу необхідно створювати спеціальні умови, такі як підвищення температури чи контроль рН. Водночас перевагою є екологічність процесу та можливість утворення безпечних продуктів деградації,

таких як молочна кислота, яка може бути використана повторно у виробничих процесах (Chen et al, 2013).

## **2.2. Фотохімічна деградація полімолочної кислоти**

Фотохімічна деградація є процесом розкладання полімолочної кислоти під впливом ультрафіолетового (УФ) випромінювання або іншого виду світла високої енергії. Основою цього процесу є поглинання фотонів світла молекулами PLA, що призводить до утворення активних станів молекул і спричиняє хімічні зміни в полімерному ланцюгу. Це один із ключових механізмів розкладання PLA у природному середовищі, особливо на відкритих просторах (González-López et al, 2020).

Фотохімічна деградація починається з поглинання фотонів УФ-світла молекулами PLA. Цей етап збуджує електрони у молекулярних зв'язках і переводить їх у високоенергетичний стан. Унаслідок цього енергетичного збудження відбувається розрив хімічних зв'язків, зокрема естерних і полімерних ланцюгів. Під час цього процесу утворюються активні радикали, які можуть взаємодіяти з іншими молекулами полімеру або киснем із повітря. Це призводить до окислення полімеру і подальшого розпаду на низькомолекулярні сполуки, такі як молочна кислота, вуглекислий газ і вода (Yousif & Haddad, 2013).

*Фактори, що впливають на фотохімічну деградацію (Huang & Wang, 2024)*

### **1. Інтенсивність та довжина хвилі світла**

Фотохімічна деградація найбільш ефективна під впливом ультрафіолетового випромінювання з довжиною хвилі 200–400 нм. Інтенсивніше світло сприяє більш активному розкладанню полімеру. У природних умовах основним джерелом УФ-випромінювання є сонячне світло.

### **2. Температура**

Вища температура прискорює процес фотохімічної деградації, оскільки сприяє збудженню молекул і збільшує рухливість радикалів, утворених під дією світла.

### **3. Кисень у середовищі**

Наявність кисню посилює процес розкладання через окислювальні реакції, які супроводжують утворення радикалів. Це призводить до формування нових хімічних груп, наприклад, карбоксильних і гідроксильних.

#### 4. Додатки в полімері

Присутність пластифікаторів, стабілізаторів чи барвників може як уповільнювати, так і прискорювати процес залежно від їхньої хімічної природи. Наприклад, УФ-стабілізатори захищають полімер від впливу світла, знижуючи його деградацію.

#### 5. Структура полімеру

Аморфні області полімеру деградують швидше, ніж кристалічні, через більшу доступність для світла.

Фотохімічна деградація знаходить застосування в екологічній утилізації виробів із PLA, які перебувають під впливом сонячного світла. Цей механізм особливо ефективний для одноразових упаковок, сільськогосподарських плівок і інших матеріалів, які можуть розкладатися в природному середовищі. Крім того, фотохімічну деградацію можна використовувати для попередньої підготовки PLA до подальшої біологічної або хімічної переробки, оскільки УФ-випромінювання значно знижує молекулярну масу полімеру (Huang & Wang, 2024).

### **2.3. Термічна деградація полімолочної кислоти**

Термічна деградація – це процес розкладання полімолочної кислоти під впливом підвищених температур. У цьому методі основну роль відіграє розрив хімічних зв'язків у полімерному ланцюзі через вплив теплової енергії. Термічна деградація є ключовим процесом, який визначає стабільність PLA під час її переробки, використання та утилізації (Kervran et al, 2022).

При нагріванні PLA відбувається поступове зростання енергії молекул полімеру, що зрештою призводить до розриву естерних зв'язків у полімерному ланцюзі. Основними стадіями цього процесу є (Kervran et al, 2022):

1. Ініціація. На початковому етапі тепловий вплив викликає утворення активних центрів, таких як радикали або іони, у полімерному ланцюзі.

2. Пропагація. Активні центри викликають розрив сусідніх зв'язків, що призводить до подальшого розкладу полімеру на коротші фрагменти, зокрема олігомери й мономери.
3. Термоліз. При подальшому нагріванні олігомери розкладаються на низькомолекулярні продукти, серед яких молочна кислота, ацетальдегід, акрилова кислота, вуглекислий газ та вода.

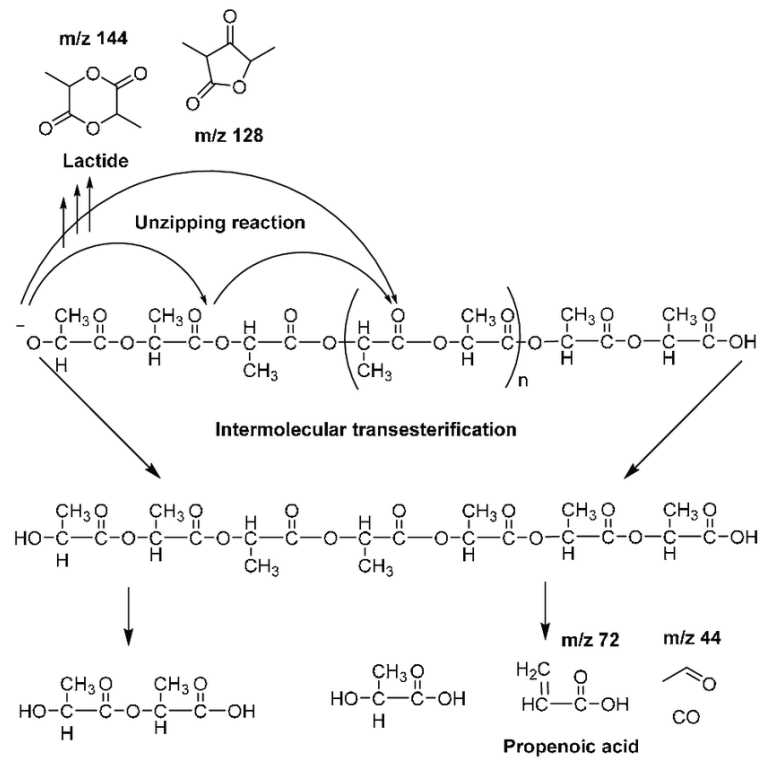


Рис.2.2. Схематичне зображення термічної деградації полімолочної кислоти (Chrysafi, Ainali, & Vikiaris, 2021)

*Фактори, що впливають на термічну деградацію (Fan et al, 2004)*

### 1. Температура

ПМК є відносно термостабільним матеріалом, але його деградація прискорюється при температурах вище 200 °С. У температурному діапазоні 250–300 °С розкладання відбувається дуже швидко, і полімер втрачає свої механічні властивості.

### 2. Час впливу

Довготривалий нагрів навіть при відносно низьких температурах може спричинити деградацію через накопичення теплового стресу.

### 3. Наявність кисню

В умовах доступу кисню процес окислення супроводжує термічну деградацію, що призводить до утворення додаткових побічних продуктів.

### 4. Каталізатори

Присутність кислот, основ або металевих оксидів може значно знижувати температуру початку деградації. Наприклад, залишки каталізаторів, що використовуються під час синтезу PLA, можуть прискорювати розкладання.

### 5. Кристалічність полімеру

Аморфні області полімеру є більш чутливими до теплового впливу, ніж кристалічні, що уповільнюють деградацію завдяки їхній структурній стабільності.

## **2.4. Хімічна деградація полімолочної кислоти**

Хімічна деградація полімолочної кислоти є процесом розщеплення полімерного ланцюга під впливом хімічних реагентів. Цей метод широко використовується для утилізації, переробки PLA або контролю її розкладання у визначених умовах. Основний механізм хімічної деградації полягає в реакції полімеру з активними агентами, такими як кислоти, луги, окисники чи каталізатори, що спричиняють розрив естерних зв'язків у молекулах полімеру (Roman-Ramirez et al, 2020).

Хімічна деградація PLA може здійснюватися різними шляхами залежно від типу реагента (Roman-Ramirez et al, 2020):

#### 1. Кислотний гідроліз

Під дією кислот (наприклад, сульфатної або хлоридної) розщеплюються естерні зв'язки полімерного ланцюга, що призводить до утворення молочної кислоти та олігомерів. Цей процес супроводжується виділенням тепла і має високу швидкість у кислому середовищі.

#### 2. Лужний гідроліз

Використання лугів, таких як гідроксид натрію або калію, сприяє утворенню солей молочної кислоти, відомих як лактати. Цей метод застосовується, зокрема, для переробки або нейтралізації відходів PLA.

#### 3. Окиснювальна деградація

У разі використання окисників, таких як пероксид водню або органічні пероксиди, відбувається розпад полімеру з утворенням низькомолекулярних сполук, включаючи карбонові кислоти, вуглекислий газ і воду.

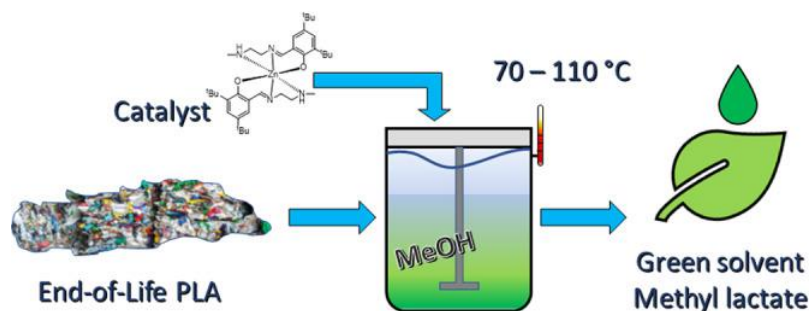


Рис.2.3. Приклад хімічної деградації полімолочної кислоти (Roman-Ramirez et al, 2020)

Хімічна деградація PLA залежить від декількох ключових чинників (Teixeira et al, 2021):

- Тип і концентрація реагента. Висококонцентровані кислоти чи луги прискорюють розклад полімеру. Для окиснювальної деградації потрібні потужні окисники або їх суміші.
- Температура. Збільшення температури сприяє активнішому протіканню хімічних реакцій, однак надмірне нагрівання може призводити до утворення небажаних побічних продуктів.
- Час реакції. Тривалість контакту полімеру з реагентами впливає на ступінь розкладання, причому триваліша взаємодія забезпечує повніше розщеплення ланцюга.
- Кристалічність полімеру. Аморфні області PLA деградують швидше, оскільки вони більш доступні для реагентів, у той час як кристалічні ділянки забезпечують більшу стійкість.
- рН середовища. Кисле або лужне середовище значно прискорює деградацію, тоді як нейтральні умови уповільнюють процес.

## 2.5. Механічна деградація полімолочної кислоти

Механічна деградація полімолочної кислоти відбувається внаслідок фізичного впливу, такого як тертя, розтягнення, злам або багаторазове

деформування матеріалу. Цей тип деградації зумовлений руйнуванням полімерного ланцюга під дією механічного навантаження, що призводить до зменшення молекулярної маси матеріалу та погіршення його фізико-механічних властивостей (Velghe et al, 2023).

Процес механічної деградації передбачає розрив хімічних зв'язків у полімерному ланцюзі через дії зовнішніх сил. Під час тривалого або інтенсивного механічного впливу енергія напруження концентрується в певних ділянках матеріалу, що спричиняє локальне послаблення й руйнування молекулярної структури (Bhadeshia & Honeycombe, 2017).

Ключовими факторами механічної деградації є (Bhadeshia & Honeycombe, 2017):

- Зсувні навантаження. Постійна дія зсувних сил викликає деформацію полімерних ланцюгів, зменшуючи їхню довжину.
- Удари та вібрації. Раптові механічні дії провокують мікротріщини, які з часом розширюються, призводячи до повного руйнування матеріалу.
- Розтягнення та стискання. Чергування напруги сприяє ослабленню зв'язків між ланками полімеру, що знижує міцність і еластичність PLA.

## **2.6. Біологічна деградація полімолочної кислоти**

Біологічна деградація PLA є процесом розкладання цього біополімеру під впливом живих організмів, таких як мікроорганізми, гриби чи ферменти, які вони продукують. Цей процес є екологічно безпечним і сприяє перетворенню PLA на прості молекули, такі як молочна кислота, вуглекислий газ, вода, а в анаеробних умовах – метан. Біологічна деградація PLA є ключовою особливістю, яка робить його популярним у виробництві біорозкладних упаковок, медичних імплантатів і сільськогосподарських матеріалів (Kalita et al, 2021).

Процес біологічної деградації PLA включає кілька етапів (Silva et al, 2023):

1. Адсорбція води та попереднє гідролізування. PLA поглинає вологу з навколишнього середовища, що запускає розрив естерних зв'язків і

утворення молочної кислоти та її олігомерів. Цей етап готує матеріал для подальшого мікробного розкладання.

2. Атака ферментами. Специфічні ферменти, такі як естерази або протеази, які продукуються бактеріями чи грибами, каталізують подальше розщеплення полімерного ланцюга до низькомолекулярних сполук.
3. Метаболізація мікроорганізмами. Утворені олігомери та молочна кислота використовуються мікроорганізмами як джерело енергії або вуглецю. В аеробних умовах кінцевими продуктами є вуглекислий газ і вода, тоді як в анаеробних умовах утворюється метан.

Біологічна деградація PLA забезпечується різноманітними бактеріями та грибами, які можуть виділяти ферменти, здатні розкласти цей полімер. Серед основних мікроорганізмів (Shalem, Yehezkeli & Fishman et al, 2024):

- Бактерії: *Amycolatopsis* sp., *Bacillus* sp., *Pseudomonas* sp.
- Гриби: *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium* sp., *Penicillium* sp.

В табл.2.1. приведені мікроорганізми-деструктори PLA.

Таблиця 2.1.

#### Біологічні агенти, що здатні до деградації PLA

Біологічний агент	Умови розкладання PLA	Ступінь деструкції	Джерело
<i>Pseudomonas geniculata</i> WS3	20 діб при 30 °C	45%	(Bubpachat, Sombatsompor, & Prapagdee, 2018)
<i>Geobacillus</i> sp.	90 діб в умовах навколишнього середовища	100%	(Castro-Aguirre et al, 2018)
<i>Bacillus subtilis</i>	6 тижнів при 37 °C	80%	(Hammiche et al, 2019)
<i>Bacillus</i> sp. SNRUSA4	4 тижні при 37 °C	87,1%	(Sawiphak, & Wongjiratthiti, 2021)

<i>Pseudomonas mendocina</i> MK828191 та <i>Actinomucor elegans</i> MK834787	5 днів при 30 °C	18,95%	(Jia, Zhang, Weng, & Li, 2021)
<i>Amycolatopsis</i> sp. SNC	Протягом місяця в мезофільних умовах	36%	(Decorosi et al, 2019)
<i>Aspergillus flavus</i> CCUG 28296	Протягом 7 місяців в ґрунті	75%	(Karimi-Avargani et al, 2020)
<i>Pseudonocardia</i> sp. RM423	4 тижні в умовах навколишнього середовища	70,9%	(Apinya, Sombatsompop, & Prapagdee, 2015)
<i>Aspergillus nidulans</i> PW1	7 днів при 37 °C	45,96%	(Alvarado et al, 2024)
<i>Aspergillus oryzae</i> ATCC 42149	44 дні при 21 °C	14,6%	(Hatheway, & Price, 2024)

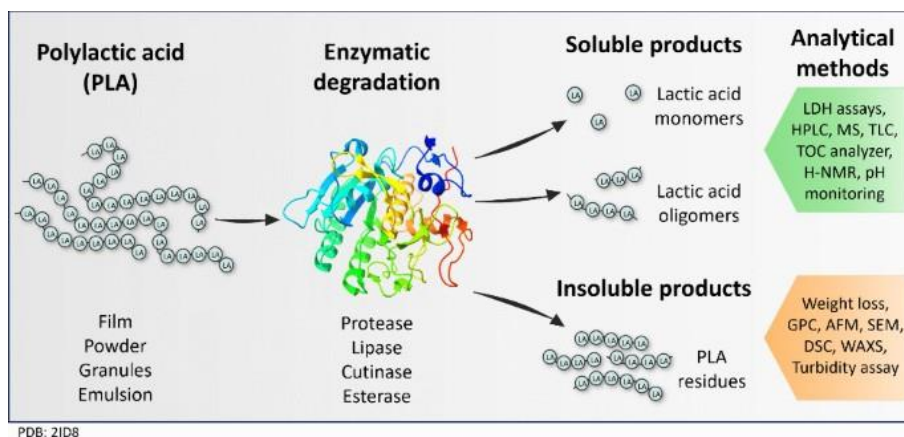


Рис.2.4. Схематичне зображення біологічної деградації полімолочної кислоти (Shalem, Yehezekeli, & Fishman, 2024)

Фактори, що впливають на біологічну деградацію (Karamanlioglu & Robson, 2013)

### 1. Температура

Оптимальна температура для біодеградації PLA зазвичай становить 50–60°C, оскільки більшість мікроорганізмів, здатних розкласти PLA, є термофільними.

### 2. Вологість

Висока вологість сприяє поглинанню води, що прискорює гідроліз і створює сприятливі умови для мікробної активності.

### 3. рН середовища

Залежно від типу мікроорганізмів, оптимальний рН може коливатися від 5 до 8.

### 4. Наявність поживних речовин

Мікроорганізми краще розкладають PLA у середовищах, де є додаткові джерела азоту та фосфору, що сприяють їхньому росту.

### 5. Структура PLA

Аморфні області PLA деградують швидше, ніж кристалічні, через легший доступ ферментів до полімерного ланцюга.

Біологічна деградація PLA є важливим екологічним процесом, що дозволяє зменшувати кількість відходів і підтримувати циркулярну економіку. Хоча цей метод має певні обмеження, його переваги, зокрема екологічність і можливість повторного використання продуктів розкладу, роблять його перспективним для широкого впровадження у промисловість та екологічно орієнтовані технології.

В табл.2.2. продемонстровано порівняння методик деградації PLA.

Таблиця 2.2.

## Порівняння методів деградації PLA

Метод деградації	Принцип дії	Переваги	Недоліки	Джерело
Гідролітична	Розрив естерних зв'язків полімерного ланцюга під дією води, особливо при високій температурі та вологості.	- Не потребує додаткових реагентів. - Екологічно безпечна.	- Тривалість процесу в природних умовах. - Ефективність залежить від температури й вологості.	(Limsukon et al, 2023)
Фотохімічна	Розрив полімерних зв'язків під дією ультрафіолетового (УФ) випромінювання, часто за участі фотосенсибілізаторів.	- Використання природного світла. - Придатна для матеріалів, що експлуатуються на відкритому повітрі.	- Низька ефективність без фотосенсибілізаторів. - Утворення побічних продуктів при фотолізі.	(González-López, 2020)

Закінчення табл.2.2.

Термічна	Розкладання полімеру при підвищених температурах (180–400°C) без доступу кисню або з його обмеженням.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Швидкість процесу.</li> <li>- Можливість отримання корисних продуктів, таких як біогаз.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Потреба у значних енерговитратах.</li> <li>- Ризик утворення токсичних речовин за високих температур.</li> </ul>	(Kervran et al, 2022)
Хімічна	Розщеплення PLA в кислотних, лужних або органічних розчинниках.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Швидке розкладання.</li> <li>- Можливість контролю над процесом та продуктами розкладу.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Використання агресивних реагентів.</li> <li>- Необхідність їх утилізації для уникнення забруднення.</li> </ul>	(Roman-Ramirez et al, 2020)
Механічна	Руйнування полімерного ланцюга через тертя, розтягнення, удари чи злам.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Простота процесу.</li> <li>- Не потребує додаткових хімічних речовин.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Погіршення фізико-механічних властивостей матеріалу.</li> <li>- Низька ефективність у природних умовах.</li> </ul>	(Velghe et al, 2023)
Біологічна	Розкладання PLA мікроорганізмами або ферментами, що ними продукуються.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Екологічно чистий процес.</li> <li>- Повний розклад до нетоксичних речовин.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Тривалість процесу.</li> <li>- Потреба в специфічних умовах (температура, вологість, наявність ферментів).</li> </ul>	(Shalem, Yehezkeli & Fishman, 2024)

## РОЗДІЛ 3

### БІОТЕХНОЛОГІЧНЕ ОДЕРЖАННЯ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ З ВІДНОВЛЮВАЛЬНИХ РЕСУРСІВ

#### 3.1. Рослинні відновлювальні ресурси, як цінне джерело поживних речовин

Рослинні відновлювальні ресурси є важливим джерелом поживних речовин, які знаходять широке застосування у біотехнології, зокрема у виробництві молочної кислоти. Завдяки своїй доступності, низькій вартості, екологічності та багатому складу, рослинна сировина ефективно використовується як компонент поживних середовищ для мікроорганізмів, що синтезують молочну кислоту.

##### 3.1.1. Лігноцелюлозні ресурси

Лігноцелюлозні відходи – це природні залишки рослинного походження, які часто є побічним продуктом сільськогосподарської та лісової діяльності. До них належать солома, рисове лушпиння, кукурудзяні стебла, тріска, лушпиння соняшника, відходи цукрової тростини (багаса) та інші. Вони представляють величезний інтерес як відновлювальне джерело органічних поживних речовин для біотехнологічних процесів (Yankov, 2022).

Лігноцелюлоза – це складний біополімер, структура якого утворена трьома основними компонентами (Abdel-Rahman, Tashiro, & Sonomoto, 2011):

4. Целюлоза (35–50%) – це лінійний полісахарид, побудований із залишків глюкози, з'єднаних  $\beta$ -1,4-глікозидними зв'язками. Целюлоза є основним джерелом глюкози після її розщеплення. Забезпечує основний субстрат для мікроорганізмів, зокрема для молочнокислих бактерій (*Lactobacillus*, *Streptococcus*) або грибів (*R. oryzae*).
5. Геміцелюлоза (20–35%) – це гетерополісахарид, до складу якого входять пентози (ксилоза, арабіноза) та гексози (маноза, галактоза). Забезпечує

					НУХТ БТЕК 02.01.01 КР ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.	Гвоздецька К.В.				РОЗДІЛ 3 БІОТЕХНОЛОГІЧНЕ ОДЕРЖАННЯ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ З ВІДНОВЛЮВАЛЬНИХ РЕСУРСІВ	Лім.	Арк.	Аркушів
Перевір.	Стабніков В.П.						31	15
Реценз.						Кафедра БТМ		
Н. Контр.								
Затверд.	Стабніков В.П.							

додаткове джерело ферментованих цукрів. Проте, використання пентоз у ферментації вимагає спеціалізованих мікроорганізмів або генно-інженерних штамів.

6. Лігнін (15–30%) – ароматичний полімер, який створює каркас для целюлозно-геміцелюлозної матриці. Є інертним компонентом і часто виступає як побічний продукт після ферментації. Наявність лігніну ускладнює доступ до целюлози та геміцелюлози, що потребує попередньої обробки сировини.

Підготовка лігноцелюлозних відходів є критичним етапом у виробництві молочної кислоти. Лігноцелюлоза має складну структуру, яка робить її недоступною для мікроорганізмів у природному стані. Тому необхідно застосовувати багатоступеневу обробку, що забезпечує ефективне розщеплення целюлози та геміцелюлози до ферментованих цукрів (Ojo & de Smidt, 2023).

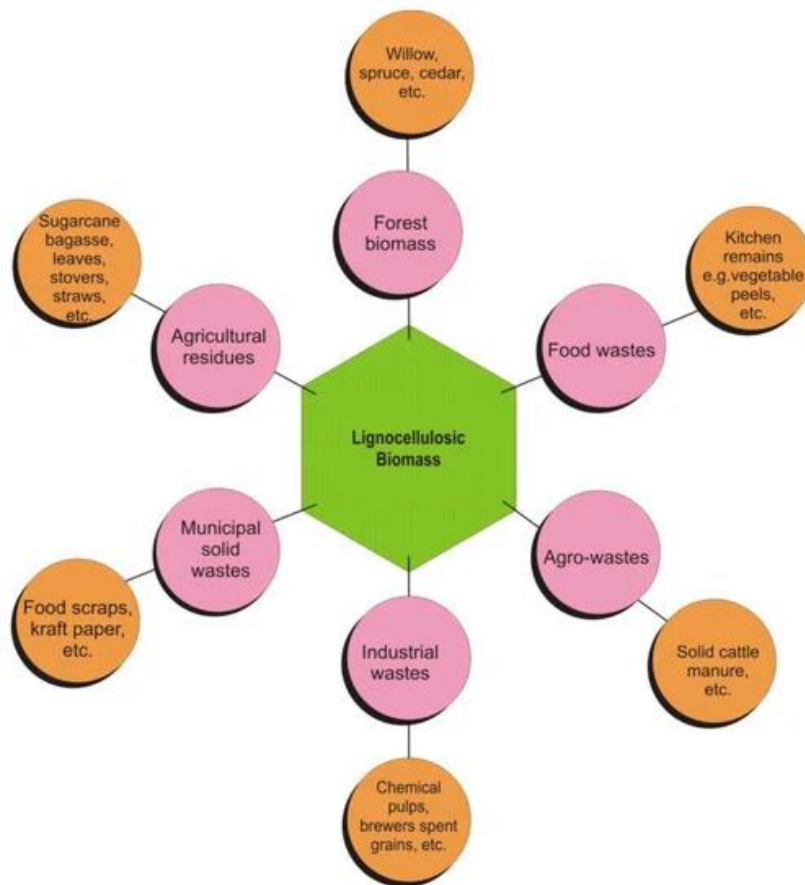


Рис.3.1. Діаграма різних лігноцелюлозних відходів (Ojo & de Smidt, 2023)

*Етапи підготовки лігноцелюлозних відходів*

## **1. Механічна обробка (Ojo & de Smidt, 2023)**

Механічна обробка необхідна для зменшення розміру частинок і збільшення площі поверхні, що сприяє подальшому розщепленню. Процес передбачає подрібнення сировини до дрібнодисперсного стану за допомогою дробарок або млинів з подальшим сортуванням за розміром частинок. Метою цього процесу є полегшення проникнення хімічних реагентів або ферментів у матрицю.

## **2. Попередня хімічна або фізико-хімічна обробка (Ojo & de Smidt, 2023)**

Цей етап спрямований на руйнування лігноцелюлозної структури, видалення лігніну та часткове вивільнення целюлози й геміцелюлози. Існує декілька методик, що представлено нижче:

### **2.1. Кислотний гідроліз**

Для цього методу передбачена обробка сировини розведеними мінеральними кислотами ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ ) при підвищеній температурі (120–150°C). Перевагою цього методу є ефективне розщеплення геміцелюлози до пентоз і гексоз. Проте, до недоліків відноситься утворення інгібуючих побічних продуктів (фурфурол, 5-гідроксиметилфурфурол).

### **2.2. Лужна обробка**

Метод передбачає використання розчинів  $\text{NaOH}$  або  $\text{NH}_3$  для видалення лігніну. При цьому спостерігається поліпшення доступності целюлози та геміцелюлози для ферментів. Але, при цьому характеристикою цього методу є висока витрата хімічних реагентів.

### **2.3. Паровий вибух**

Цей метод рписується як обробка сировини парою під високим тиском (20–30 бар) із різким зниженням тиску. Це екологічно чистий процес, який не потребує значної кількості хімічних реагентів. При цьому спостерігається ефективно руйнування лігніну. Проте, недоліком цього методу також є часткове утворення інгібіторів ферментації.

### **2.4. Органосольвентний процес**

За цієї методики передбачається обробка сировини органічними розчинниками (етанол, метанол) при підвищеній температурі. Пернвагою цього

методу є висока ефективність у видаленні лігніну. Проте, він має чималу вартість через розчинники, що використовуються при обробці лігноцелюлози.

## 2.5. Біологічна обробка лігноцелюлозної біомаси

Біологічна обробка лігноцелюлозної біомаси є важливою технологією для ефективного використання відходів сільського господарства, лісової промисловості та інших джерел лігноцелюлозної сировини. Цей процес передбачає використання мікроорганізмів, грибів або ферментів для розкладу або модифікації лігноцелюлозної біомаси, що дозволяє отримати корисні продукти, такі як етанол, біогаз, органічні кислоти (наприклад, молочну кислоту) та інші хімічні сполуки.

Целюлоза є основним джерелом енергії в лігноцелюлозній біомасі, і її розщеплення вимагає спеціальних ферментів – целюлаз. Целюлази гідролізують зв'язки між молекулами глюкози в целюлозі, перетворюючи її на цукри, які можуть бути використані для подальшої ферментації. Процес гідролізу целюлози включає: ендоглюканази – ферменти, які розщеплюють внутрішні  $\beta$ -1,4-глікозидні зв'язки целюлози; екзоглюканази – ферменти, що відщеплюють молекули целюлози з кінців ланцюга; бета-глюкозидази – ферменти, які гідролізують олігосахариди до глюкози.

Лігнін є основним бар'єром для доступу ферментів до целюлози, тому його розщеплення є важливим етапом при біологічній обробці лігноцелюлозної біомаси. Лігнін можна розщеплювати за допомогою плектатів – ферментів, які продукуються деякими видами грибів та бактерій (наприклад, *Phanerochaete chrysosporium*). Ці ферменти здатні окислювати лігнін, розщеплюючи його на простіші сполуки. Розщеплення лігніну також забезпечує покращену доступність целюлози для подальшого ферментативного гідролізу.

Існують різні види мікроорганізмів, які можуть брати участь у біологічній обробці лігноцелюлозної біомаси, зокрема:

1. Целюлолітичні бактерії. Наприклад, бактерії родів *Clostridium*, *Bacteroides* та *Cellulomonas*, які можуть ефективно розщеплювати целюлозу в анаеробних умовах.

2. Целюлолітичні гриби. *Trichoderma reesei*, *Aspergillus niger* і *Penicillium* – ці гриби здатні продукувати комплекси целюлаз, які допомагають розщеплювати целюлозу.

3. Лігнінолітичні мікроорганізми. Деякі бактерії та гриби (наприклад, *P. chrysosporium*) можуть ефективно розкладати лігнін, що дозволяє збільшити доступність целюлози для ферментації.

### **3. Ферментативний гідроліз (Ojo & de Smidt, 2023)**

Цей етап спрямований на розщеплення целюлози та геміцелюлози до моносахаридів (глюкоза, ксилоза). Зазвичай, для цього процесу застосовується низка ферментів: целюлази для розщеплення целюлози до глюкози та геміцелюлази для розщеплення геміцелюлози до ксилози й арабінози.

### **4. Детоксикація (Ojo & de Smidt, 2023)**

Для успішного проведення ферментації необхідно видалити інгібітори, які утворюються під час попередньої обробки. До методик детоксикації відноситься використання активованого вугілля (для видалення фурфуролів та інших інгібуючих речовин), іонообмінні смоли (для видалення фенольних сполук), іноді застосовується екстракція органічними розчинниками (видалення інгібіторів залежить від розчинника, що використовується).

#### **3.1.2. Крохмалевмісні рослинні ресурси**

Крохмалевмісна сировина широко використовується в біотехнології завдяки високому вмісту доступних вуглеводів. Вона включає як основну сировину (зернові культури, бульби), так і побічні продукти переробки (відходи харчової промисловості). Крохмаль є доступним і дешевим джерелом цукрів, що робить його привабливим для виробництва молочної кислоти за допомогою ферментації (El-Fallal et al, 2012).

Крохмаль складається з двох основних полісахаридів: амілоза (20–30%) – це лінійний полісахарид, побудований із залишків глюкози, з'єднаних  $\alpha$ -1,4-глікозидними зв'язками, добре розчиняється у воді після желатинізації; амілопектин (70–80%) – це розгалужений полісахарид із  $\alpha$ -1,4- і  $\alpha$ -1,6-зв'язками,

характеризується високою в'язкістю і здатністю до гелеутворення (El-Fallal et al, 2012).

Зернові культури є одними з найбільш поширених джерел крохмалю у світі. До них належать кукурудза, пшениця, рис, сорго, ячмінь та жито. Кукурудза є найбагатшим джерелом крохмалю серед зернових, з його вмістом до 70% у сухій речовині зерна. Окрім крохмалю, кукурудза містить білки, жири та вітаміни, що робить її цінною як харчовий продукт і сировину для біотехнологій. Пшениця забезпечує високоякісний крохмаль (до 65% у сухій речовині), який також супроводжується високим вмістом білків і клітковини. Рис, особливо непридатний до вживання через пошкодження або старіння, також використовується у біотехнологічних процесах через вміст крохмалю на рівні 60–70%. Хоча зернові культури забезпечують великий обсяг крохмалю, їх використання в промислових масштабах часто обмежується через конкуренцію з продовольчим сектором. Це спонукало до активного пошуку альтернативних джерел, таких як відходи харчової промисловості (Lu, Lv, Liu & Liu, 2019).

Бульбові культури, такі як картопля, тапіока (маніока), батат і ямс, є ще одним багатим джерелом крохмалю. Картопля містить до 85% крохмалю в сухій речовині, що робить її одним із найефективніших джерел. Однак її висока вологість (до 75%) потребує додаткової обробки перед використанням у виробництві. Тапіока, яка широко вирощується у тропічних країнах, є джерелом легко екстрагованого крохмалю, що ідеально підходить для біотехнологічних цілей. Батат (солodka картопля) менш поширений у промисловому використанні, але його високий вміст крохмалю робить його перспективним. Бульби мають низку переваг, таких як висока концентрація крохмалю та відносно низький вміст домішок. Проте їхній великий вміст вологи може створювати труднощі при транспортуванні та зберіганні (Marcus, 2013).

Відходи, які утворюються під час переробки харчових продуктів, є цінним і економічно вигідним джерелом крохмалю для промислового використання. Вони часто є побічними продуктами, які не підходять для безпосереднього вживання

людьми, але містять значні кількості крохмалю (Saba, Bharathidasan, Ezeji & Cornish, 2023).

1. Картопляні відходи. До цієї категорії належать лушпиння, обрізки та води, що залишаються після промивання та переробки картоплі. Ці відходи містять до 40% крохмалю і є перспективним ресурсом для виробництва молочної кислоти. Їхнє використання дозволяє зменшити екологічне навантаження та витрати на утилізацію (Chauhan et al, 2023).

2. Відходи зернової промисловості. У процесі переробки зерна утворюються висівки, подрібнені зерна та інші побічні продукти, які містять значні кількості крохмалю. Наприклад, подрібнені зерна пшениці чи кукурудзи можуть містити до 50% доступного крохмалю (Zhang et al, 2021).

3. Відпрацьований солод. Це побічний продукт пивоварної промисловості, який залишається після екстракції розчинних вуглеводів із зерна. Відпрацьований солод все ще містить залишковий крохмаль, який можна ефективно використовувати у ферментаційних процесах (Farcas et al, 2013).

4. Кондитерські відходи. Залишки випічки, тістечок, печива та інших виробів часто мають високий вміст крохмалю та простих цукрів. Їх можна використовувати як сировину для ферментації після попередньої підготовки (наприклад, подрібнення та гідролізу) (Grahovac & Rončević, 2021).

5. Крохмальні води. Це рідини, які залишаються після промивання крохмалевмісної сировини (наприклад, картоплі). Вони містять крохмаль у вигляді суспензії та можуть бути використані після фільтрації та концентрування (Donmez et al, 2021).

### **3.1.3. Цукровмісні сировинні ресурси**

Цукровмісні ресурси є важливим джерелом вуглеводів, які використовуються в біотехнологічних процесах, зокрема для виробництва органічних кислот, таких як молочна кислота. Ці ресурси мають високу концентрацію простих цукрів, що робить їх придатними для біоферментації, оскільки вони швидко перетворюються в енергію для мікроорганізмів. До основних джерел цукрів відносяться як природні сировини, так і відходи різних галузей

харчової промисловості. Вони включають в себе різноманітні види рослин, що виробляють цукор, а також побічні продукти їх переробки (Anastassiadis, 2016).

Цукровмісні рослини, які вирощуються на великих площах по всьому світу, є основними джерелами для добування цукрів, таких як сахароза, глюкоза та фруктоза. До них належать (Rabha et al, 2023):

- Цукровий тростник є одним з найбільших джерел цукру на планеті. Він містить до 12-15% сахарози, а також значну кількість інших вуглеводів, таких як інулін та пектин. Цей ресурс використовується не тільки для виробництва харчового цукру, але й для біоетанолу та органічних кислот. Відходи переробки цукрового тростника, такі як жом та мелясу, також є важливими сировинними матеріалами для ферментаційних процесів, зокрема для виробництва молочної кислоти.

- Цукровий буряк є ще одним важливим джерелом сахарози, особливо в північних країнах, де цукровий тростник не росте. Буряк може містити до 20% сахарози у своїй масі. Як і цукровий тростник, його використовують не тільки для виробництва цукру, а й для отримання біоетанолу та інших біопродуктів. Відходи переробки буряка, зокрема буряковий жом і мелясу, можуть бути використані як субстрати для ферментації.

- Кукурудза є багатим джерелом глюкози, що може бути використана для синтезу органічних кислот, таких як молочна кислота. Після гідролізу крохмалю кукурудзи до глюкози отримують цінний ресурс для ферментації. Більше того, кукурудза є важливою сировиною для виробництва біоетанолу, який виробляється шляхом ферментації її крохмалю.

Цукровмісні відходи – це побічні продукти переробки різних сільськогосподарських культур і харчових продуктів, які містять значні кількості цукрів і можуть бути використані для біотехнологічних процесів (Iwuozor et al, 2022).

Меляса – це побічний продукт виробництва цукру, що залишається після кристалізації сахарози. Вона є багатим джерелом простих цукрів, зокрема сахарози, глюкози та фруктози. Мелясу часто використовують у ферментаційних процесах

для виробництва молочної кислоти, спиртів, біоетанолу та інших органічних кислот. М'яса також використовується як корм для тварин (Iwuozor et al, 2022).

Побічні продукти переробки фруктів і овочів, такі як шкірки, насіння, відходи соку, містять фруктозу, глюкозу та інші цукри, які можуть бути використані для ферментаційних процесів. Ці відходи є дешевими і доступними джерелами для виробництва біоактивних сполук, таких як молочна кислота, при застосуванні відповідних мікроорганізмів (Panda et al, 2016).

### **3.2. Біологічні агенти для біосинтезу молочної кислоти**

Біологічні агенти, що використовуються для біосинтезу молочної кислоти, зазвичай є мікроорганізмами, здатними до ферментації вуглеводів, таких як глюкоза, фруктоза та інші цукри, до молочної кислоти. Цей процес є важливим в біотехнології, оскільки молочна кислота є проміжним продуктом, який використовується в харчовій, фармацевтичній, косметичній і хімічній промисловості. Біосинтез молочної кислоти здійснюється головним чином молочнокислими бактеріями, дріжджами та іншими мікроорганізмами.

Молочнокислі бактерії (Lactic Acid Bacteria, LAB) є основними біологічними агентами для виробництва молочної кислоти. Вони здатні здійснювати гомоферментативну та гетероферментативну ферментацію вуглеводів, де основним продуктом є молочна кислота (De Angelis & Calasso, 2014).

Дріжджі, зокрема *Saccharomyces cerevisiae* та інші види, також можуть бути використані для біосинтезу молочної кислоти, хоча їх роль у цьому процесі є менш значною порівняно з молочнокислими бактеріями. Дріжджі зазвичай використовуються в умовах, де потрібно отримати високі концентрації етилового спирту, але можуть бути застосовані й для молочнокислої ферментації в певних умовах (Peetermans, Foulquié-Moreno, & Thevelein, 2021).

Гриби, зокрема *Aspergillus* і *Rhizopus*, також мають здатність до біосинтезу молочної кислоти, хоча вони частіше використовуються для виробництва інших органічних кислот. Вони можуть бути застосовані у ферментаційних процесах, де молочна кислота виробляється поряд з іншими побічними продуктами, такими як лимонна або янтарна кислота (Yang, Lübeck, & Lübeck, 2017; Ghosh & Ray, 2011).

В табл.3.1. показано штами, що здатні синтезувати молочну кислоту з різних сировинних ресурсів.

Для підвищення ефективності виробництва молочної кислоти також використовуються генетично модифіковані мікроорганізми. За допомогою генної інженерії можна створювати штами бактерій, дріжджів або грибів, які мають покращену продуктивність молочної кислоти, високу стійкість до низьких рН та здатність до ферментації різних типів сировини, включаючи відходи агропромислових виробництв, такі як лігноцелюлоза, крохмаль або цукровмісні матеріали. Генетичні модифікації можуть включати в себе додавання або посилення активності ключових ферментів, таких як лактатдегідрогеназа, а також вдосконалення метаболічних шляхів, щоб мікроорганізми могли більш ефективно переробляти різні вуглеводи до молочної кислоти (Juturu & Wu, 2016).

В процесі біосинтезу молочної кислоти головним ферментом, який безпосередньо каталізує перетворення пірувату в молочну кислоту, є лактатдегідрогеназа. Проте процес виробництва молочної кислоти включає низку інших ферментів, які беруть участь у метаболічних шляхах, що приводять до утворення пірувату з різних вуглеводів, а також у регуляції енергетичних процесів у клітині. Лактатдегідрогеназа каталізує перетворення пірувату в молочну кислоту за допомогою відновлення NADH до NAD<sup>+</sup>. Це ключовий етап у молочнокислому бродінні (Gao, Ma, & Xu, 2011).

В табл.3.2. показано можливість рекомбінантних штамів до синтезу молочної кислоти.

Таблиця 3.1.

## Штами, що здатні до біосинтезу молочної кислоти

Біологічний агент	Склад поживного середовища, г/л	Параметри культивування	Концентрація молочної кислоти, г/л	Джерело
<i>Rhodococcus opacus</i> DSM 43205	Глюкоза — 20 KН <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> — 2,3 Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O — 2,9 Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> — 5,45 (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> — 1,19 MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O — 0,5 CaSO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O — 11,7 мг MnSO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O — 4,4 мг NaVO <sub>3</sub> — 5 мг NaHCO <sub>3</sub> — 0,5 Амонійний цитрат заліза — 5 мг ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O — 0,5 мг H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> — 1,5 мг CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O — 1 мг CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O — 50 мкг NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O — 0,1 мг Na <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O — 0,15 мг Канаміцин — 50 мкг/мл	30 °С, 220 об/хв, 240 год	0,742	(Salusjärvi et al, 2022)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> B103	Лактоза з сироватки — 60,00 Кукурудзяний екстракт — 45,00, Tween 80 — 1,00, MnSO <sub>4</sub> — 0,075 Підживлювальний розчин Лактоза з сироватки — 500,00 Кукурудзяний екстракт — 75	37 °С, 200 об/хв, 48 год, рН 6,2	143,7	(Bernardo et al, 2016)
<i>Lactobacillus bulgaricus</i> CGMCC 1.6970	Порошок сирної сироватки — 200 г/л Екстракт дріжджів — 9 г/л CaCO <sub>3</sub> — 45 г/л Додавання під час ферментації: Порошок сирної сироватки — 145 г CaCO <sub>3</sub> — 35 г (додаються, коли залишкова концентрація лактози досягає приблизно 40 г/л)	42 °С, 200 об/хв, 50 год	113,18	(Liu et al, 2018)

Продовження табл.3.1.

<p><i>Lactobacillus amylovorus</i> ATCC - 33620</p>	<p>Глюкоза — 20,0 Екстракт дріжджів — 4,0 Пептон — 10,0 Екстракт м'яса — 8,0 CH<sub>3</sub>COONa·3H<sub>2</sub>O — 5,0 MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O — 0,2 MnSO<sub>4</sub>·4H<sub>2</sub>O — 0,05 C<sub>6</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> — 2,0 Tween 80 — 1,0 Меляса — 140, Кукурудзяний екстракт - 100</p>	<p>37 °C, 50 об/хв, 48 год, рН 6,0</p>	<p>31,6</p>	<p>(Macedo et al, 2020)</p>
<p><i>Lactobacillus brevis</i> MTCC 4460</p>	<p>K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> — 2 CH<sub>3</sub>COONa — 5 MgSO<sub>4</sub> — 0,2 CaCO<sub>3</sub> — 10 Глюкоза — 240, Знежирена бавовняна макуха - 20</p>	<p>37 °C, 150 об/хв, 72 год</p>	<p>15,5</p>	<p>(Grewal &amp; Khare, 2018)</p>
<p><i>Saccharomyces cerevisiae</i> CENPK2</p>	<p>Корейські харчові відходи — 20, Дріжджовий екстракт — 10, Пептон - 20</p>	<p>30 °C, 200 об/хв, 20 год</p>	<p>14,3</p>	<p>(Kim et al, 2018)</p>
<p><i>Lactobacillus manihotivorans</i> DSM 13343</p>	<p>Глюкоза — 20 Бактеріологічний пептон — 10 Екстракт м'яса — 8 Екстракт дріжджів — 4 CH<sub>3</sub>COONa·3H<sub>2</sub>O — 5 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> — 2 Трибазовий амонійний цитрат — 2 MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O — 0,2 MnSO<sub>4</sub>·4H<sub>2</sub>O — 0,05 Гідролізат харчових відходів - 100</p>	<p>30 °C, 50 об/хв, 72 год, рН 7,2</p>	<p>18,69</p>	<p>(Rawoof et al, 2020)</p>

Закінчення табл.3.1.

<i>Enterococcus faecalis</i> RKY1	Гідрол – 100, Гідролізат соєвого сиру – 150, Гідролізат солоду – 40, Дріжджовий екстракт – 1,5	38 °С, 200 об/хв, 50 год, рН 7,0	184	(Reddy et al, 2016)
<i>Lactobacillus casei</i> DSMZ 20011	Глюкоза — 20 Бактеріологічний пептон — 10 Екстракт м'яса — 8 Екстракт дріжджів — 4 CH <sub>3</sub> COONa·3H <sub>2</sub> O — 5 K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> — 2 Трибазовий амонійний цитрат — 2 MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O — 0,2 MnSO <sub>4</sub> ·4H <sub>2</sub> O — 0,05 Гідролізат фруктів - 100	37 °С, 50 об/хв, 288 год, рН 7,0	180,56	(Costa et al, 2024)
<i>Rhizopus oryzae</i> NLX-M-1	Гідролізат кукурудзяних качанів – 100, (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> - 1, MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O – 0,38, ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O – 0,1, KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> – 0,15	50 °С, 48-72 год, рН 5,0-5,5, 150 об/хв	60,3	(Zhang et al, 2015)
<i>Pediococcus acidilactici</i>	Відсортовані органічні побутові відходи – 70, Глюкоза — 20,0 Екстракт дріжджів — 4,0 Пептон — 10,0 Екстракт м'яса — 8,0 CH <sub>3</sub> COONa·3H <sub>2</sub> O — 5,0 MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O — 0,2 MnSO <sub>4</sub> ·4H <sub>2</sub> O — 0,05 C <sub>6</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> — 2,0 Tween 80 — 1,0	37 °С, 48 год, рН 6,2	31,2	(Zhang et al, 2021)

Таблиця 3.2.

## Рекомбінантні продуценти молочної кислоти

Рекомбінантний штам	Основний компонент поживного середовища	Параметри культивування	Концентрація молочної кислоти, г/л	Джерело
<i>Pseudomonas putida</i> KT2440pK18MS- <i>Δgcd-ΔgtsABCD</i> + <i>Bacillus coagulans</i> NL01	Гідролізат лігноцелюлозної біомаси	50 °С, 96 год, 150 об/хв	35,5	(Zou et al, 2021)
<i>Lactobacillus paracasei</i> 7BL	Гідролізат відходів деревної тріски	37 °С, 120 год, 200 об/хв	215	(Kuo et al, 2015)
<i>Zymomonas mobilis</i> ZML-pdc-ldh	М'яса та гідролізат кукурудзяних качанів	30 °С, 50 год, 100 об/хв	42,8	(Hu et al, 2023)
<i>Aspergillus brasiliensis</i> BRFM1877	Ксилоза з гідролізату лігноцелюлозної біомаси	28 °С, 200 год, 150 об/хв	12,3	(Liaud et al, 2015)
<i>Enterococcus faecalis</i> SI	Гідролізат відходів стружки фанери	40 °С, 104 год, 150 об/хв, рН 7,0	92	(Yuan et al, 2018)
<i>Lactobacillus pentosus</i> MAX2	Ксилоза	32 °С, 24 год, 150 об/хв, рН 7,0	11,5	(Cubas-Cano, González-Fernández, & Tomás-Pejó, 2019)
<i>Escherichia coli</i> JH13	Гідролізат відходів паперового виробництва	37 °С, 60 год, 150 об/хв, рН 7,0	35,86	(Liu, Fu, Wang & Wang, 2016)
<i>Escherichia coli</i> JU15	Гідролізат харчових відходів	37 °С, 48 год, 150 об/хв	22,66	(Santos-Corona et al, 2022)
<i>Escherichia coli</i> GT48	Целюлоза	47 °С, 48 год, 150 об/хв, рН 6,3	60	(Pérez-Morales et al, 2024)
<i>Aspergillus oryzae</i> LDHΔ871	Крохмаль	30 °С, 168 год, 200 об/хв	30	(Wakai et al, 2014)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> IBB14LA1_5	Ксилоза	30 °С, 140 год, 110 об/хв	7,7	(Novy, Brunner & Nidetzky, 2018)

Тож, порівнюючи табл.3.1. та табл.3.2. можна зробити висновок щодо неідеальності рекомбінантних технологій, які, наразі, ще досі не можуть досягнути того ж самого рівня, що природні штами продуценти молочної кислоти.

### *Висновки до літературного огляду*

1. PLA отримують шляхом полімеризації молочної кислоти або її похідних (лактиду). Основними методами є: поліконденсація та кільцево-розкривальна полімеризація. Завдяки своїм біорозкладним властивостям PLA широко використовується у виробництві упаковок, біомедичних імплантатів та волокон.

2. Молочна кислота, основна сировина для одержання PLA, виробляється ферментацією з використанням мікроорганізмів (*Lactobacillus*, *Bacillus*, деякі гриби та рекомбінантні штами). До переваг біосинтезу молочної кислоти відноситься, в першу чергу, використання відновлюваних рослинних ресурсів (цукрова тростина, кукурудза, сільськогосподарські відходи) та екологічність процесу порівняно з хімічним синтезом. Це робить процес перспективним для циркулярної економіки.

3. Полімолочна кислота деградує під впливом абіотичних факторів (гідролітична, хімічна, механічна, фотохімічна та термічна деградація) та біотичних факторів. До біологічних факторів відноситься ферментативна деградація мікроорганізмами. Ензими, такі як естерази та лактазні дегідрогенази, сприяють розщепленню полімеру до молочної кислоти, яка потім метаболізується. Завдяки цим властивостям PLA вважається екологічно безпечним матеріалом, який сприяє зменшенню пластикових відходів.

## РОЗДІЛ 4

### ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

#### 4.1. Характеристика полімолочної кислоти

Полімолочна кислота (ПЛК, або PLA – polylactic acid) – це біорозкладний термопластичний полімер, який належить до групи поліестерів. Її нерідко отримують із поновлюваної сировини, зокрема з таких джерел, як кукурудзяний крохмаль, цукрова тростина або інші цукровмісні сільськогосподарські культури. У процесі культивування різноманітних біологічних агентів ці матеріали перетворюються на молочну кислоту, яка далі полімеризується в полімолочну кислоту (Wu et al, 2023).

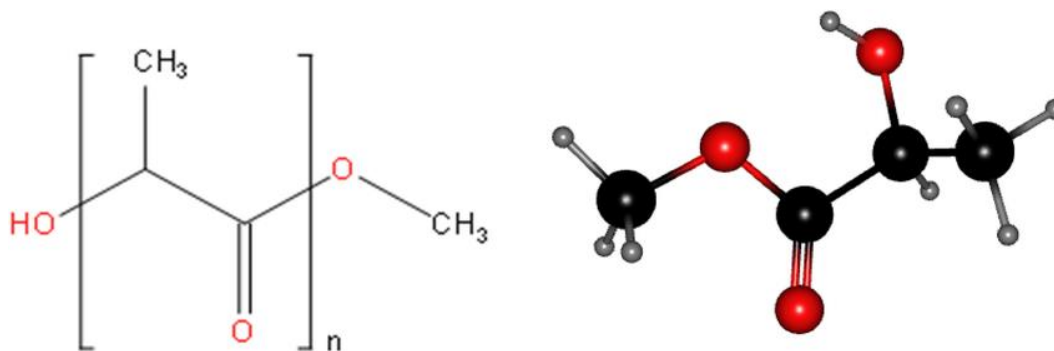


Рис.4.1. Структурна формула полімолочної кислоти (Martinez et al, 2022)

Полімолочна кислота – це лінійний аліфатичний полімер, що складається з лактильних мономерів. Її молекулярна структура впливає на її кристалічність, механічну міцність, температуру плавлення і ступінь біорозкладання. PLA має відносно високу міцність і жорсткість, схожі на поліетилентерефталат (ПЕТ), що дозволяє використовувати його як альтернативу нафтохімічним пластикам (Balla et al, 2021).

Залежно від способу полімеризації і стереохімічної організації мономерів (L- і D-ізомерів молочної кислоти), можна отримати різні типи PLA: аморфні або частково кристалічні. Це впливає на прозорість, крихкість, термостійкість і інші властивості матеріалу (Drumright et al, 2000).

					<i>НУХТ БТЕК 02.01.01 КР ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Лист</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	<i>РОЗДІЛ 4 ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ</i>	<i>Літ.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Розроб.</i>		<i>Гвоздецька К.В.</i>					46	17
<i>Перевір.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>				<i>Кафедра БТМ</i>		
<i>Реценз.</i>								
<i>Н. Контр.</i>								
<i>Затверд.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>						

Одна з головних переваг полімолочної кислоти полягає в її біорозкладаності та компостованості. У присутності вологи та мікроорганізмів, особливо в умовах промислового компостування (висока температура та вологість), PLA розкладається до вуглекислого газу, води та біомаси. Проте в природному середовищі (грунт, вода) швидкість розкладання значно нижча, що є важливим фактором для оцінки його екологічного впливу (Maragkaki et al, 2023).

PLA є також нетоксичним і біосумісним полімером, тому широко використовується в медицині, наприклад, для виготовлення хірургічних ниток, імплантів, носіїв для клітинної терапії та контрольованого вивільнення лікарських засобів (Khourī et al, 2024).

Полімолочна кислота має добру оброблюваність – його можна формувати шляхом лиття під тиском, екструзії, термоформування, а також друкувати на 3D-принтерах. PLA широко застосовується у 3D-друці, зокрема для аматорських принтерів, оскільки має низьку температуру плавлення (близько 150–180 °C), майже не виділяє шкідливих речовин при нагріванні і майже не деформується під час охолодження (низький коефіцієнт усадки) (Joseph et al, 2023).

Механічні властивості PLA наближаються до традиційних пластиків, таких як поліетилен (PE) або поліпропілен (PP), хоча PLA дещо крихкіший і менш ударостійкий. Утім, ці недоліки можна частково нівелювати модифікацією складу або композитуванням PLA з іншими матеріалами (наприклад, з целюлозою або натуральними волокнами) (De Luca et al, 2023).

Полімолочна кислота активно використовується у харчовій промисловості (упаковка, контейнери, плівки, посуд), медицині, текстильній галузі, а також у виробництві біорозкладної упаковки та тари. Завдяки своїй екологічності, PLA стає популярною альтернативою традиційним пластикам у багатьох сферах, де потрібна не лише функціональність, але й зменшення шкідливого впливу на довкілля (Swetha et al, 2023).

Використання PLA у косметичній галузі з кожним роком стає все більш популярним завдяки її біосумісності, біорозкладності, нетоксичності та

здатності до модифікації для різних потреб. У сфері косметики PLA може виконувати як функціональну, так і екологічну роль, оскільки поєднує хороші технологічні властивості з турботою про довкілля (Da Silva et al, 2018).

Основні напрями застосування PLA у косметичній промисловості:

### 1. Упаковка косметичних засобів (Mifsud et al, 2023)

Одне з найпоширеніших застосувань PLA у косметичній галузі – це виробництво екологічної упаковки. Оскільки споживачі дедалі більше орієнтовані на сталий розвиток, виробники косметики шукають альтернативи традиційним нафтохімічним пластикам. PLA дозволяє створювати:

- тубики для кремів, гелів та сироваток,
- флакони для лосьйонів, шампунів, кондиціонерів,
- баночки для скрабів, масок, пудри,
- блістери або інші типи одноразової упаковки.

Такі вироби не поступаються звичайному пластику за виглядом та функціональністю, однак при цьому мають значно нижчий екологічний слід і можуть бути утилізовані через компостування (в належних умовах).

### 2. Скраби та пілінги (Piotrowska et al, 2020)

Раніше в скрабах використовували пластикові мікрогранули (мікробіди), які були заборонені у багатьох країнах через їх шкідливість для водних екосистем. PLA став екологічною альтернативою. Подрібнені гранули PLA або мікросфери можуть бути використані як м'який абразив:

- у скрабах для обличчя й тіла,
- в ексфоліантах для шкіри голови,
- у пілінгових засобах для рук та ніг.

Ці частинки є біорозкладними, не забруднюють водойми та не накопичуються в ґрунті, що робить їх більш безпечними для навколишнього середовища.

### 3. Капсуляція активних речовин (Акро et al, 2024)

Полімолочна кислота також використовується для створення нанокapsул або мікроcapsул, які інкапсулюють активні інгредієнти косметичних засобів. Таке застосування має багато переваг:

- контрольоване вивільнення активів (вітамінів, антиоксидантів, масел),
- захист нестабільних компонентів від окиснення або світла,
- глибше проникнення в шари шкіри,
- підвищення ефективності дії косметичного засобу.

PLA у вигляді біорозкладної матриці дозволяє точно доставляти активні інгредієнти в потрібне місце без шкоди для тканин. Часто PLA комбінують з іншими поліестерами або полімерними носіями (наприклад, PLGA – полілактид-ко-гліколід), що ще більше розширює можливості у косметології та дерматології.

4. Матеріал для виготовлення аплікаторів та інструментів (Swetha et al, 2023)

PLA також може бути використаний для виробництва одноразових або багаторазових косметичних аксесуарів:

- шпателі для кремів і масок,
- ручки щіточок для макіяжу,
- аплікатори, лопаточки, лопатки для депіляції тощо.

Завдяки 3D-друку на основі PLA можна створювати індивідуалізовані аплікатори та б'юті-гаджети, які будуть екологічнішими за пластикові аналоги.

5. Ін'єкції полімолочної кислоти (Da Silva et al, 2018)

Ін'єкції PLA – це сучасний метод естетичної медицини, який застосовується для відновлення об'єму обличчя, омолодження шкіри та стимуляції природного синтезу колагену. На відміну від філерів, які просто "заповнюють" простір, PLA має пролонговану біоактивну дію – запускає регенеративні процеси в тканинах, що забезпечує довготривалий ефект без створення надмірної набряклості чи штучного вигляду. Найвідоміший комерційний препарат на основі PLA – це Sculptra®, зареєстрований у багатьох

країнах світу для естетичного застосування (<https://www.galderma.com/sites/default/files/2024-02/Sculptra.pdf>).

Ін'єкційна форма PLA — це синтетичний біосумісний і біорозкладний полімер, який після введення у глибокі шари дерми або підшкірно (Bauer et al, 2011):

- не викликає імунної реакції,
- повністю метаболізується організмом,
- не залишає рубців чи фіброзних утворень,
- розкладається до молочної кислоти, вуглекислого газу і води.

Це дозволяє використовувати PLA як стимулятор колагеноутворення, який поступово, протягом кількох місяців, заповнює зморшки, складки та втрачений об'єм, надаючи обличчю молодшого вигляду (Bauer et al, 2011).

PLA у формі мікросфер вводиться ін'єкційно в дерму або підшкірний шар. Спочатку після введення спостерігається помірне «механічне» заповнення об'єму за рахунок розчинника (зазвичай води для ін'єкцій), однак протягом кількох днів він всмоктується, і ефект тимчасово зменшується. Потім PLA-полімери поступово розщеплюються, вивільняючи молочну кислоту, яка стимулює фібробласти до утворення нового колагену типу I. Таким чином, досягається довготривалий ефект підтяжки, ущільнення та розгладження шкіри (Bauer et al, 2011).

Зазвичай потрібно кілька процедур (2–4 з інтервалом 4–6 тижнів), а результат з'являється поступово протягом 2–3 місяців після кожної ін'єкції. Ефект може зберігатися до 2 років (<https://coolaser.clinic/en/facial-injections/sculptra-poly-lactic-acid/>).

Показання до застосування (<https://www.galderma.com/sites/default/files/2024-02/Sculptra.pdf>):

- Вікова атрофія м'яких тканин (втрата об'єму на щоках, скронях, підборідді)
- Зниження тонусу та щільності шкіри

- Глибокі зморшки, носогубні складки, мімічні борозни
- Відновлення контурів обличчя
- Корекція області декольте, рук, сідниць, колін
- Біостимуляція шкіри після стрімкого схуднення

Переваги PLA-ін'єкцій (Bauer et al, 2011):

- Природний ефект омолодження без гіперкорекції
- Стимуляція власного колагену, а не просто «наповнення»
- Довготривалий результат без необхідності частого повторення
- Безпека та біосумісність – PLA поступово розпадається без токсичних залишків
- Відсутність ризику алергії, оскільки PLA – синтетичний полімер без білкових домішок

Пацієнту рекомендується самомасаж зон введення протягом 5–7 днів після кожного сеансу (по 5 хвилин, 5 разів на день). Це зменшує ризик утворення вузликів і покращує рівномірний розподіл препарату. Уникати теплових процедур і інтенсивного сонячного опромінення принаймні протягом тижня після ін'єкцій (<https://www.clinica-cime.com/en/category/aesthetic-medicine>).

#### **4.2. Розрахунок потреби полімолочної кислоти**

На ринку естетичної медицини активно розвивається сегмент біостимулювальних ін'єкційних препаратів – засобів, що не просто заповнюють зморшки, а стимулюють неокілагенез. PLA є одним із лідерів у цьому напрямі, і її застосування активно зростає, як у клініках естетичної медицини, так і у сфері anti-age терапії.

Світовий ринок налічує чималу кількість ін'єкцій на основі PLA. Найпопулярніші позиції приведено нижче:

1. Sculptra® (Dermik Laboratories / Galderma) – США/Швейцарія (<https://www.galderma.com/sites/default/files/2024-02/Sculptra.pdf>)

Найвідоміший комерційний препарат на основі PLA. Схвалений FDA ще у 2004 році для корекції втрати об'єму в пацієнтів з ВІЛ-асоційованою

ліпоатрофією, а пізніше – для широкого естетичного застосування. Представлений у більш ніж 40 країнах світу. Орієнтовна тривалість ефекту – до 2 років. Має розгалужену маркетингову підтримку, офіційну підготовку косметологів.

2. Lanluma® (Sinclair Pharma) – Великобританія  
(<https://cutismedical.com/ru/shop-ru/fillers-ru/lanluma-v-1pcs-15ml/?srsltid=AfmBOoozN8im6YWmjfCJG4VjGUvne5yPnNUOWrKZT4bpuv06TcquAuxu>)

Препарат нового покоління на основі полімолочної кислоти, що позиціонується як альтернатива Sculptra. Існує в двох формах: Lanluma V (для обличчя) та Lanluma X (для тіла: сідниці, стегна, декольте). Має нижчу концентрацію мікросфер, що забезпечує м'якший ефект та менший ризик побічних явищ. Підходить для створення контурів тіла, що робить його популярним у процедурі "безопераційного бразильського ліфтингу".

3. Derma Veil® (Aesthetic Dermal, Іспанія) [https://dermal-cosmetics.com.ua/product-brand/rejuran/?srsltid=AfmBOooaopbaP0xBAXqn7kSnwWTX6-SjAt65AW5XVuwNdE1c-78P\\_zYx](https://dermal-cosmetics.com.ua/product-brand/rejuran/?srsltid=AfmBOooaopbaP0xBAXqn7kSnwWTX6-SjAt65AW5XVuwNdE1c-78P_zYx)

Також містить PLA, але з додатковими компонентами (наприклад, амінокислотами). Вважається препаратом подвійної дії: напівфілер + біостимулятор. Частіше використовується в Азії та Південній Америці.

В табл.4.1. показано порівняння препаратів на основі PLA та їх аналоги.

Упродовж останнього десятиліття індустрія естетичної медицини зазнала суттєвих змін, зумовлених як еволюцією запитів пацієнтів, так і прогресом біотехнологій. Якщо раніше основний акцент робився на моментальну зміну зовнішності, наприклад, за допомогою філерів або ботулінотерапії, то нині

## Порівняльна таблиця ін'єкційних препаратів для біостимуляції

Препарат	Активна речовина	Механізм дії	Початок ефекту	Тривалість ефекту	Переваги	Недоліки	Джерело
Sculptra®	Poly-L-lactic acid (PLA)	Стимулює неколагенез через 30-60 діб	4-6 тижнів	до 24 міс	Довготривалий ефект, глибока дія	Необхідність курсу, відстрочений ефект	<a href="https://www.galderma.com/sites/default/files/2024-02/Sculptra.pdf">https://www.galderma.com/sites/default/files/2024-02/Sculptra.pdf</a>
Lanluma®	Poly-L-lactic acid (PLA)	Біостимуляція + часткове відновлення об'єму	4-6 тижнів	до 24 міс	Варіанти для тіла, м'який профіль	Потрібна підготовка, не миттєвий ефект	<a href="https://www.fillermarket.com/uk/filler/11108-sinclair-lanluma-x.html">https://www.fillermarket.com/uk/filler/11108-sinclair-lanluma-x.html</a>
Derma Veil®	PLA + амінокислоти	Стимуляція колагену + живлення шкіри	2-4 тижні	12-18 міс	Біоактивна формула	Рідше представлений, менш досліджений	<a href="https://fanjidianzi.en.made-in-china.com/product/cOdfvTaJYLGW/China-Derma-Veil-Collagen-Filler-Injection-for-Wrinkles-Removal.html?pv_id=1ioobr8ipf2&amp;faw_id=1ioobrtlg0b9">https://fanjidianzi.en.made-in-china.com/product/cOdfvTaJYLGW/China-Derma-Veil-Collagen-Filler-Injection-for-Wrinkles-Removal.html?pv_id=1ioobr8ipf2&amp;faw_id=1ioobrtlg0b9</a>
Radiesse®	CaHA (гідроксиапатит кальцію)	Біостимуляція та об'єм одночасно	Одразу + через 3-4 тижні	12-18 міс	Миттєвий ефект + довготривалий вплив	Менша придатність для мобільних зон	<a href="https://headliners.com.ua/services/radiesse-4-5-ml/">https://headliners.com.ua/services/radiesse-4-5-ml/</a>
Ellansé®	PCL (полікапролактон)	Біостимуляція + філер	Одразу + повний ефект через 1-2 міс	12-36 міс (залежно від типу)	Тривалість до 3 років, контрольована біодеградація	Дорожчий, вимагає досвідченої техніки	<a href="https://fillerpharma.com/ellanse-s-2x1-ml/lang:UKR">https://fillerpharma.com/ellanse-s-2x1-ml/lang:UKR</a>
Rejuran®	Полінуклеотиди (PN, PDRN)	Регенерація ДНК, покращення мікроциркуляції	1-2 тижні	6-9 міс	Потужна регенерація, природний ефект	Коротший ефект, ціна вище середнього	<a href="https://dermal-cosmetics.com.ua/product-brand/rejuran/?srsltid=AfmBOooaopbaP0xBAXqn7kSnwWTX6-SjAt65AW5XVuwNdE1c-78P_zYx">https://dermal-cosmetics.com.ua/product-brand/rejuran/?srsltid=AfmBOooaopbaP0xBAXqn7kSnwWTX6-SjAt65AW5XVuwNdE1c-78P_zYx</a>
NCTF 135 HA®	НМГК + вітаміни/мінерали	Живлення, легка стимуляція колагену	1-2 тижні	2-4 міс	Безпечний, добре переноситься	Ефект слабший, потребує частих повторів	<a href="https://shopbad.com.ua/ua/p1503137624-filorga-filorga-fillmed.html">https://shopbad.com.ua/ua/p1503137624-filorga-filorga-fillmed.html</a>

дедалі більше споживачів віддає перевагу повільному, природному, фізіологічному омолодженню, заснованому на відновленні внутрішніх ресурсів шкіри. Саме це і стало підґрунтям активного розвитку ринку біостимуляторів, до яких належать препарати на основі полімолочної кислоти (Barone et al, 2024).

Сьогодні спостерігається чітка тенденція до переходу від тимчасових рішень до методів довготривалої регенерації. Усе частіше лікарі й пацієнти обирають препарати, здатні не просто замаскувати вікові зміни, а й вплинути на структурні процеси в шкірі, зокрема – на синтез колагену, еластину, глікозаміногліканів. У цьому контексті PLA посідає особливе місце, оскільки вона не лише має довготривалий ефект (до 24 місяців і більше), а й поступово відновлює якість шкірних покривів, не залишаючи слідів "переконструйованого" обличчя (Barone et al, 2024).

Окрім зміни акцентів у запитах споживачів, на розвиток ринку впливають і глобальні тренди, зокрема – орієнтація на біосумісність і безпеку. PLA, будучи біорозкладною та нетоксичною речовиною, яка природно виводиться з організму, повністю відповідає цим вимогам. Більше того, її природне походження (синтез з молочної кислоти, яка, у свою чергу, є метаболітом у людському організмі) значно знижує ризики алергічних реакцій, на відміну від деяких філерів або синтетичних полімерів (Barone et al, 2024).

Ще однією важливою тенденцією є персоналізація лікування. Все більше лікарів створюють індивідуальні протоколи омолодження, комбінуючи PLA з іншими біостимуляторами або філерами з різним механізмом дії. Наприклад, у молодих пацієнтів PLA може використовуватись для запобігання віковим змінам, а у старших – для регенерації структури тканин у поєднанні з препаратами на основі СаНА чи гіалуронової кислоти (Barone et al, 2024).

Також варто відзначити вплив технологічного розвитку: з'являються нові форми випуску, покращені розчинні форми PLA, знижена кількість післяін'єкційного набряку, вдосконалені методики введення (наприклад, канюльні

техніки, векторне омолодження, розподілена ін'єкція), що робить процедури більш комфортними і менш травматичними для пацієнтів (Barone et al, 2024).

У зв'язку з глобальним трендом на екологічність і сталий розвиток, PLA також має додаткову перевагу – вона є полімером, який може вироблятися із поновлюваних біоресурсів, таких як кукурудза, цукрова тростина, картопляний крохмаль. Це, своєю чергою, відкриває нові можливості для позиціонування продуктів на основі PLA як етичних, стійких і природних засобів догляду за зовнішністю (Barone et al, 2024).

Загалом, розвиток ринку ін'єкційної біостимуляції невід'ємно пов'язаний з науковим прогресом у галузі біополімерів, біоінженерії та дерматології. Полімолочна кислота, завдяки своїм унікальним властивостям, залишається перспективним напрямком у цій сфері, причому не лише як складова ін'єкційних препаратів, а й у формі мікрокапсул, біоплівки і біорозкладних матриць для цілеспрямованої доставки активних речовин у дерму (Barone et al, 2024).

Український ринок естетичної медицини є динамічним і швидко адаптує світові тренди, особливо після 2020 року, коли зросла увага до процедур з тривалим ефектом при мінімальній травматизації (Zhao et al, 2020).

Для більш змістовного аналізу ситуації щодо ін'єкцій PLA було проаналізовано низку сторінок косметологів (за основу брали прейскурант зі сторінок косметологів з соціальної мережі Instagram), що пропонують свої послуги щодо так званих «уколів краси». Більша частина цієї вартості формується саме на вартості препарату, оскільки звичайна людина не може самостійно ввести собі такий препарат. Ознайомитись з цим аналізом можна в табл.4.2.

**Вартість послуги ін'єкції полімолочної кислоти українськими  
косметологами**

<b>Нікнейм косметолога/ клініки в Instagram</b>	<b>Препарат</b>	<b>Особливості процедури</b>	<b>Вартість послуги</b>
dr.marmeliuk_alina	Juvelook	Очі	7500/8000 грн
		Обличчя	8000/8500 грн
		Шия	8000/8500 грн
	Lenisna	Обличчя	12500/13500 грн
dr.chupryna_marie	Gana V	-	17500 грн
dr.larisa_leonova	Petaran	-	14000 грн
dr.dariya.hatska	Juvelook	Навколо очей	220 €
		Обличчя/шия/ декольте	350 €
		Обличчя та шия	450 €
		Обличчя, шия та декольте	550 €
	Lenisna	Обличчя/шия	530 €
	Gana V	15 мл	400 €
	Gana V + гіалуронова кислота	15 мл	580 €
method.clinic	Juvelook	Навколо очей	250 €
		Обличчя та шия	480 €
		Обличчя, шия та тіло	580 €
dr.kpolishchuk	Sculptra	8 мл	16000 грн
	Juvelook	8 мл	16000 грн
	Lenisna	20 мл	16000 грн
dr.ksenia_palamarenko	Sculptra або ASPLLA	1 зона	17500 грн
		2 зони	29900 грн
	Lenisna	Обличчя та шия	19500 грн
	Juvelook	Очі, шия, обличчя	18500 грн
		Навколо очей	8900 грн
virovka_beauty_clinic	Gana V	-	15000 грн
dr.natalibatura_clinic	Juvelook	8 мл	450 €
		1 мл	550 €
	Lenisna	20 мл	150 €
	Juvelook + Lenisna	-	540 €

Закінчення табл.4.2.

dr.rudnitskaya	Gana V	-	18000-25000 грн
dr.kozhukhova.kiev	Не вказано	-	Від 200-300 \$
olena.afonasiaeva	AestheFill 200	-	400 €
	ASPLLA	-	380 €
	Sculptra	-	400 €
	Juvelook	Очі	850 zł
Очі та шия		1500 zł	
new_derm_clinic	Juvelook	Очі, шия, обличчя	21000 грн

**Примітка:** аналіз здійснювався 7-12 квітня 2025 року; оскільки більша частина преїскурантів була представлена в stories, що можуть бути тимчасовими, підтвердження даної інформації зазначено в *додатку 1*.

Тож, з табл.4.2. можна зробити висновок, що вартість за ін'єкції краси PLA є доволі дороговартісною процедурою, а також, що нинішні косметологи використовують закордонні препарати, що говорить про відсутність українського виробника на ринку.

Для здешевлення вартості зазначених косметологічних процедур, а також для підтримки економіки держави пропонується розробити українське виробництво полімолочної кислоти з метою одержання ін'єкції для косметологічних процедур колеганстимуляції.

### 4.3. Розрахунок річної потужності виробництва

На жаль, в Україні відсутня офіційна статистика щодо кількості ін'єкцій PLA або загалом ін'єкційних косметологічних процедур. Це пов'язано з нерегульованістю ринку естетичної медицини та відсутністю централізованого обліку таких процедур.

За оцінками експертів, понад 80% косметологічних процедур в Україні виконуються нелегально або без належної сертифікації, що ускладнює збір достовірних даних. Крім того, поняття "естетична медицина" не закріплено в українському законодавстві, що також сприяє відсутності офіційної статистики (<https://mesoterapia.org.ua/kosmetology-sami-ne-znayut-shho-kolyut-ukrayinkam/>).

Незважаючи на це, ін'єкційні процедури, зокрема з використанням PLA, набувають популярності. За даними клініки MED CITY, 64% жінок в Україні віком від 32 років зацікавлені в процедурах омолодження (в подальшому округлюємо вік до 30 років). У Києві та інших великих містах спостерігається активне впровадження ін'єкційних методик, включаючи ті, що базуються на PLA (<https://medcity.ua/ua/services/inektsionnye-metodiki/>).

За статистичними даними за 2022 рік в Україні налічувалось 8 995 590 жінок у віковій категорії 30-70 років (<https://www.lv.ukrstat.gov.ua/dem/piramid/all.php>). Ін'єкційні процедури рекомендуються людям до 60 років але, як показує практика, такими маніпуляціями користуються люди старше 60 років, тому були взяті статистичні дані разом з віковою категорією до 70 років (<https://mediostar.ua/news/ukoly-kрасy-pislya-50-rokiv/>; Гажала, 2025). Якщо врахувати статистику зацікавленості, що було наведено вище, кількість потенційних клієнтів на ін'єкційні процедури становить:

$$8\,995\,590 \times 0,64 \approx 5\,757\,178 \text{ жінки}$$

Враховуючи те, що вікова статистика не враховує платоспроможність потенційних клієнтів ін'єкцій краси, припускаємо, що лише 10% від зазначеної кількості підуть на відповідні процедури. Тож, потенційна кількість споживачів складає:

$$5\,757\,178 \times 0,1 \approx 575\,718 \text{ жінки}$$

PLA використовується в ін'єкціях для омолодження шкіри та корекції обличчя. Одним із найбільш популярних препаратів на основі PLA є Sculptra. Цей препарат зазвичай застосовується для відновлення об'єму обличчя, корекції обвислих тканин, а також для стимуляції вироблення власного колагену (<https://www.galderma.com/sites/default/files/2024-02/Sculptra.pdf>).

Курс ін'єкцій з полімолочною кислотою зазвичай складається з кількох процедур, що проводяться через певний проміжок часу для досягнення максимально тривалого результату. Кількість процедур залежить від стану шкіри,

віку пацієнта та бажаних результатів (<https://coolaser.clinic/en/facial-injections/sculptra-polylactic-acid/>).

Зазвичай курс виглядає так (<https://coolaser.clinic/en/facial-injections/sculptra-polylactic-acid/>):

Перша процедура: вводиться 1-2 ін'єкції (в залежності від зони, що коригується).

Другий сеанс: через 4-6 тижнів після першої процедури.

Третій сеанс: через 4-6 тижнів після другого сеансу.

Відповідно пропонується прийняти, що на першому курсі вводиться 2 ін'єкції, а на інших двох – зазвичай по одній коригуючій, проте може бути і більше (приймаємо як одну для подальших розрахунків). Рекомендована кількість курсів залежить індивідуально для кожної людини, проте косметологи в середньому пропонують 1-2 курси на рік. Проте, нерідко клієнти обходяться підтримуючою ін'єкцією на рік, замість проходження другого курсу. Тож, кількість на курс становитиме 5 ін'єкцій.

Тому кількість ін'єкцій на один курс на кількість зацікавлених становитиме:

$$575\,718 \times 5 = 2\,878\,590$$

У кожній ін'єкції препаратів на основі PLA, таких як Sculptra, використовується 5 мл препарату, що еквівалентно приблизно 150 мг полімолочної кислоти. Це залежить від індивідуальних потреб пацієнта та зони обробки (<https://www.galderma.com/sites/default/files/2024-02/Sculptra.pdf>).

Отже, загальна потреба в полімолочній кислоті становить:

$$2\,878\,590 \times 0,15 = 431\,788,5 \text{ г} \approx 432 \text{ кг}$$

З врахуванням того, що в Україні відсутні вітчизняні аналоги, а також дороговартісність процедур в косметологів щодо ін'єкцій PLA, пропонується забезпечити 25% від загальної потреби:

$$432 \times 0,25 = 108 \text{ кг}$$

Як відомо, PLA найчастіше за все одержується шляхом конденсації молочної кислоти. Зазвичай, вихід молочної кислоти становить 50-55% від

кількості молочної кислоти (Vaidya et al, 2005). Таким чином, беручи до уваги, що кількість PLA це лише половина від молочної кислоти, потреба в молочній кислоті на рік становитиме:

$$108 \times 2 = 216 \text{ кг}$$

Оскільки кінцевий продукт має біомедичне призначення, маємо забезпечити високоочищену субстанцію. Для одержання молочної кислоти зі ступеню очистки більше 90% передбачається близько 55% втрат (López-Gómez et al, 2020). Для розрахунків беремо 60% втрат. Тоді річна потреба в молочній кислоті з врахуванням втрат становитиме:

$$\frac{216}{(1 - 0,6)} = 540 \text{ кг}$$

*Lactobacillus rhamnosus* SCJ9 синтезує близько 134,6 г/л молочної кислоти (Unban et al, 2020). Отже, кількість культуральної рідини на рік становитиме:

$$\frac{540}{134,6} \approx 4 \text{ м}^3$$

З врахуванням малого об'єму на рік, а також потреби в молочній кислоті в інших сферах, пропонується збільшити об'єм культуральної рідини, де лише частина з нього піде на виробництво полімолочної кислоти, а інше – для одержання молочної кислоти як консерванта. Тому початковий об'єм збільшимо в 10 разів (40 м<sup>3</sup>).

Припустимо, що кількість трудоднів нашого виробництва сягає близько 50 діб. Всі інші робочі дні будуть використані на одержання молочної кислоти та інших метаболітів. Тоді, за одну добу кількість культуральної рідини складе:

$$40/50=800 \text{ л}$$

Розрахуємо кількість культуральної рідини за один цикл, ( $V_{\text{крц}}$ ):

$$V_{\text{крц}} = K_1 \cdot V_d \cdot T_{\text{цф}} / 24 = 1,1 \cdot 800 \cdot 67 / 24 \approx 2457 \text{ л},$$

де  $T_{\text{цф}}$  - цикл роботи ферментера, який включає: мийку та огляд – 1,5 год, перевірку на герметичність – 0,5 год, підігрів та стерилізацію апарату – 1,5 год, охолодження ферментеру – 1 год, завантаження поживного середовища – 1,5 год, засів культурою – 0,5 год, ферментацію – 60 год, та вивантаження – 0,5 год, і

становить 67 годин.  $K_1$  – коефіцієнт запасу, що враховує можливість нестерильних операцій ( $K_1 = 1,1$ ).

За виробничий цикл отримують  $V_{кр} = 2457$  л культуральної рідини.

Кількість поживного середовища та посівного матеріалу перед виробничим біосинтезом з врахуванням втрат в результаті краплевиносу через колектор відпрацьованого повітря (10%) становитиме:

$$V_{роб.1} = V_{кр}/(1-E_{\phi}) = 246/(1-0,1) = 2730 \text{ л,}$$

де  $E_{\phi}$  – втрати культуральної рідини під час біосинтезу.

Виробничий біосинтез здійснюють у ферментері з робочим об'ємом  $V_{роб.1} = 2730$  л.

При вибраному коефіцієнті заповнення  $K_{зап} = 0,6$  можливий геометричний об'єм ферментера  $V_{ф.1} = 2730/0,6 = 4550$  л. Приймаємо найближчий за об'ємом стандартний ферментер  $V_{сф} = 5000$  л та уточнюємо прийнятий раніше коефіцієнт заповнення:

$$K_{зап.1} = V_{роб.1}/V_{сф} = 2730/5000 = 0,55$$

Уточнений коефіцієнт дозволяється для ферментерів з аерацією.

Кількість посівного матеріалу для ферментера становить 10% від об'єму поживного середовища. Тоді кількість поживного середовища у ферментері становитиме:

$$V_{пс1} = V_{роб.1}/(1+X_{\phi}) = 2730/(1+0,1) = 2481,8 \text{ л}$$

Кількість посівного матеріалу для ферментера становить:

$$V_{пм1} = V_{роб.1} - V_{пс1} = 2730 - 2481,8 = 248,2 \text{ л}$$

Для одержання 248,2 л інокуляту в інокуляторі враховуємо втрати в результаті краплевиносу через колектор відпрацьованого повітря (10%). Тоді кількість поживного середовища та посівного матеріалу в інокуляторі становить:

$$V_{роб.2} = V_{пм1}/(1-E_{\phi}) = 248,2/(1-0,1) \approx 275,7 \text{ л}$$

Можливий геометричний об'єм інокулятора  $V_{ін} = 275,7/0,6 = 460$  л. Приймаємо найближчий за об'ємом стандартний посівний апарат  $V_{сін} = 500$  л та уточнюємо прийнятий раніше коефіцієнт заповнення:

$$K_{\text{зап.2}} = V_{\text{роб.2}} / V_{\text{сін}} = 275,7 / 500 = 0,55$$

Уточнений коефіцієнт заповнення перебуває у дозволених межах.

Кількість поживного середовища в інокуляторі становитиме:

$$V_{\text{пс2}} = V_{\text{роб.2}} / (1 + X_{\text{ін}}) = 275,7 / (1 + 0,1) \approx 250,6 \text{ л}$$

Тоді кількість посівного матеріалу для інокулятора становить:

$$V_{\text{пм2}} = V_{\text{роб.2}} - V_{\text{пс2}} = 275,7 - 250,6 = 25,1 \text{ л}$$

Для одержання 25,1 л інокуляту в інокуляторі враховуємо втрати в результаті краплевиносу через колектор відпрацьованого повітря (10%). Тоді кількість поживного середовища та посівного матеріалу в інокуляторі становить:

$$V_{\text{роб.3}} = V_{\text{пм2}} / (1 - E_{\text{ф}}) = 25,1 / (1 - 0,1) \approx 27,9 \text{ л}$$

Можливий геометричний об'єм інокулятора  $V_{\text{ін}} = 27,9 / 0,6 = 46,5 \text{ л}$ .

Приймаємо найближчий за об'ємом стандартний посівний апарат  $V_{\text{сін}} = 50 \text{ л}$  та уточнюємо прийнятий раніше коефіцієнт заповнення:

$$K_{\text{зап.3}} = V_{\text{роб.3}} / V_{\text{сін}} = 27,9 / 50 = 0,56$$

Уточнений коефіцієнт заповнення перебуває у дозволених межах.

Кількість поживного середовища в інокуляторі становитиме:

$$V_{\text{пс3}} = V_{\text{роб.3}} / (1 + X_{\text{ін}}) = 27,9 / (1 + 0,1) \approx 25,4 \text{ л}$$

Тоді кількість посівного матеріалу для інокулятора становить:

$$V_{\text{пм3}} = V_{\text{роб.3}} - V_{\text{пс3}} = 27,9 - 25,4 = 2,5 \text{ л}$$

2,5 л посівного матеріалу ми можемо отримати використовуючи колби об'ємом 750 мл та коефіцієнтом заповнення  $K_{\text{зк}} = 0,2$ . Кількість колб становитиме:

$$N_{\text{колб}} = V_{\text{пм4}} / (V_{\text{колб}} \times K_{\text{зап}}) = 2500 / (750 \times 0,2) \approx 17 \text{ шт.}$$

Таким чином, для одержання посівного матеріалу необхідно 17 колб.

Отже, процес одержання посівного матеріалу для забезпечення виробничого культивування у ферментері об'ємом 5000 л з коефіцієнтом заповнення 0,6 буде проходити у 3 етапи.

**РОЗДІЛ 5**  
**ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СТАДІЙ ТЕХНОЛОГІЧНОГО**  
**ПРОЦЕСУ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЇ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ**

**5.1. Обґрунтування вибору післяферментаційних процесів отримання субстанції молочної кислоти**

Для отримання субстанції полімолочної кислоти (ПМК) фармацевтичної якості з культуральної рідини *L. rhamnosus* SCJ9 було обрано каскад післяферментаційних стадій, що забезпечують високий ступінь очищення продукту – молочної кислоти. Такий рівень очищення є критичним, оскільки кінцеве застосування ПМК – це ін'єкційні препарати у сфері естетичної медицини (ін'єкції краси), які вимагають фармакопейної чистоти та відсутності сторонніх домішок, особливо білкових залишків, солей, іонів важких металів та кольорових домішок (Unban et al, 2020).

Післяферментаційний процес умовно поділяється на такі основні етапи (Azaizeh et al, 2022):

1. Фільтрація та видалення твердих домішок:

1.1. Груба фільтрація (150 мкм): для відокремлення великих твердих частинок.

1.2. Мікрофільтрація (0,2 мкм): усунення залишкової біомаси.

1.3. Нанофільтрація (200 Да): для відділення білків і багатозарядних іонів від цільової речовини – молочної кислоти.

2. Пом'якшення – іони кальцію та магнію видаляються за допомогою хелатуючої смоли для запобігання утворенню осаду на мембранах у наступних стадіях електродіалізу.

3. Електродіаліз:

3.1. Монополярний електродіаліз – розділення йонних і нейтральних компонентів.

<b>НУХТ БТЕК 02.01.01 КР ПЗ</b>				
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата
Розроб.		Гвоздецька К.В.		
Перевір.		Стабніков В.П.		
Реценз.				
Н. Контр.				
Затверд.		Стабніков В.П.		
<b>РОЗДІЛ 5</b> <b>ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СТАДІЙ</b> <b>ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ДЛЯ</b> <b>ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЇ</b> <b>МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ</b>				
		Лит.	Арк.	Архувів
			63	30
<b>Кафедра БТМ</b>				

3.2. Біполярний електродіаліз – відщеплення молочної кислоти від її солей (наприклад, натрієвої солі) з утворенням вільної кислоти та лугу.

4. Глибоке очищення:

4.1. Знебарвлення – видалення кольорових домішок.

4.2. Катіонний та аніонний обмін – усунення залишкових йонів, зокрема натрію та мінеральних кислот.

5. Концентрування – вакуумна дистиляція для концентрування очищеної молочної кислоти без зміни співвідношення L-/D-ізомерів.

Обґрунтування кожної стадії та методики для одержання субстанції полімолочної кислоти показано нижче.

### **5.1.1. Обґрунтування першого етапу очистки молочної кислоти – фільтрація та видалення твердих домішок**

Після завершення процесу мікробного синтезу молочної кислоти за участі штаму *L. rhamnosus* SCJ9 культуральна рідина містить не лише цільовий продукт, але й значну кількість супутніх домішок. До них належать клітинна біомаса, залишки поживного середовища, неферментовані субстрати, а також білкові, жирові й полісахаридні сполуки. На цьому етапі основне завдання полягає у видаленні твердих домішок — передусім мікроорганізмів, а також нерозчинних компонентів середовища, які можуть суттєво ускладнити подальшу очистку. Вирішення цього завдання є критично важливим для забезпечення стабільності наступних стадій очищення, таких як мембранне розділення, іонообмінна хроматографія та кристалізація.

У промисловості для відділення твердих фракцій від рідкої фази можуть використовуватись різні методи, серед яких центрифугування, класична гравітаційна або вакуумна фільтрація, а також сучасні мембранні технології — мікрофільтрація, ультрафільтрація та нанофільтрація (Карлаш, 2022).

Одним із найпоширеніших традиційних способів видалення твердих домішок є центрифугування, яке дозволяє завдяки дії відцентрової сили відокремити біомасу мікроорганізмів від культурального фільтрату.

Центрифугування є швидким методом та ефективним на лабораторному рівні, однак його застосування у масштабі виробництва має істотні обмеження. Зокрема, центрифуги споживають велику кількість електроенергії, вимагають спеціального обслуговування, а також демонструють знижену ефективність при наявності колоїдних або дрібнодисперсних частинок, які залишаються в надосадовій рідині. Крім того, навіть за високих швидкостей не гарантується повне видалення залишкової біомаси або великих білкових фрагментів, які можуть негативно впливати на стабільність наступних етапів очищення (Карлаш, 2022).

Інший варіант, який іноді використовується на початкових етапах очистки, – гравітаційна або вакуумна фільтрація. Вона може проводитись через фільтрувальний папір, скловолокло або інші носії, але цей підхід ефективний лише для видалення макроскопічних часток. При наявності високої в'язкості культуральної рідини або її здатності до піноутворення гравітаційна фільтрація стає надзвичайно повільною та неефективною. Вакуумна фільтрація дозволяє дещо прискорити процес, однак все ще не забезпечує достатнього ступеня очищення (Карлаш, 2022).

У нашій роботі було обрано мембранну систему очищення, що включає каскадну фільтрацію у три етапи: груба фільтрація, мікрофільтрація та нанофільтрація. Такий підхід дозволяє послідовно зменшувати вміст твердих частинок та макромолекул з мінімальним втручанням у склад розчину (Azaizeh et al, 2022).

На першому етапі застосовується груба фільтрація через фільтри з розміром пор приблизно 150 мікрметрів. Цей крок дозволяє видалити макрочастинки – великі агломерати біомаси, залишки субстрату, плівки або флокуляти. Після цього застосовується мікрофільтрація, що виконується через мембрани з номінальним поровим розміром близько 0,2 мікрметра. Цей процес дозволяє повністю видалити клітинну біомасу мікроорганізмів. Важливо відзначити, що саме на цьому етапі відбувається найбільш критичне очищення від бактеріальних клітин, які не повинні

потрапляти до фракцій, призначених для наступного етапу – пом'якшення та електродіалізу (Azaizeh et al, 2022).

Останній підетап – нанофільтрація, яка забезпечує затримання молекул із молекулярною масою понад 200 Да. Цей крок дозволяє відділити великі білки, полісахариди, фосфоліпіди, при цьому пропускаючи молочну кислоту, що має значно меншу молекулярну масу (~90 Да). У результаті отримується пермеат із високим вмістом молочної кислоти та мінімальним вмістом домішок (Azaizeh et al, 2022).

Порівняно з альтернативними методами, запропонований каскад мембранної фільтрації має низку суттєвих переваг: по-перше, процес є низькотемпературним і не змінює ізомерне співвідношення D-/L-молочної кислоти; по-друге, він не потребує використання хімічних реагентів; по-третє, мембрани можуть бути регенеровані й використані повторно, що робить метод привабливим з екологічної та економічної точок зору. Крім того, фільтрація може легко масштабуватись відповідно до промислових потреб, забезпечуючи стабільну якість очищення (Azaizeh et al, 2022).

Отже, обраний підхід із застосуванням каскадної мембранної фільтрації є науково та економічно обґрунтованим рішенням для ефективного видалення твердих домішок на першому етапі очистки молочної кислоти. Це створює оптимальні умови для наступних кроків фракціонування та концентрування цільового продукту.

В табл.5.1. показано коротке порівняння кожного методу.

*Таблиця 5.1.*

**Порівняння методів видалення твердих домішок з культуральної рідини**

<b>Метод</b>	<b>Переваги</b>	<b>Недоліки</b>
<b>Центрифугування</b>	– Висока швидкість розділення – Підходить для густих суспензій	– Високе енергоспоживання – Неefективне для колоїдів – Висока вартість обладнання

<b>Гравітаційна фільтрація</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Проста реалізація</li> <li>– Низька вартість</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Дуже повільна</li> <li>– Не підходить для дрібних частинок</li> <li>– Зниження ефективності при високій в'язкості</li> </ul>
<b>Вакуумна фільтрація</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Прискорене фільтрування</li> <li>– Зручна в лабораторних умовах</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Обмежена ефективність</li> <li>– Може забиватися твердими залишками</li> </ul>
<b>Каскадна мембранна фільтрація</b> (груба → мікро- → нанофільтрація)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Високий ступінь очищення</li> <li>– Видалення біомаси та колоїдів</li> <li>– Зберігає ізомерний склад кислоти</li> <li>– Екологічна, без хімікатів</li> <li>– Придатна до масштабування</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Необхідність очищення та заміни мембран</li> <li>– Вартість установок вище, ніж у традиційних фільтрів</li> </ul>

*Примітка:* таблицю сформовано автором самостійно з джерела (Карлаш, 2022 та Azaizeh et al, 2022)

Як видно з таблиці 1, традиційні методи, такі як центрифугування або гравітаційна фільтрація, мають суттєві обмеження при роботі з тонкодисперсними домішками або високов'язкими культуральними рідинами. Натомість каскадна мембранна фільтрація демонструє високу ефективність очищення та забезпечує оптимальні умови для подальшої очистки молочної кислоти, що обґрунтовує її вибір у цьому проекті.

### **5.1.2. Обґрунтування другого етапу очистки молочної кислоти – пом'якшення**

Після стадії попередньої фільтрації культуральної рідини, що включала грубе очищення, мікрофільтрацію та нанофільтрацію, необхідно забезпечити ефективне видалення іонів двовалентних металів (переважно кальцію та магнію), які присутні у середовищі після ферментації *L. rhamnosus* SCJ9. Їхня наявність на наступних стадіях, зокрема при електродіалізі, є вкрай небажаною, оскільки вони можуть викликати утворення осаду, знижувати продуктивність мембранних систем і призводити до їхнього пошкодження (Azaizeh et al., 2022).

Існує кілька можливих технологій для досягнення мети цього етапу, серед яких:

1. Хімічне осадження (наприклад, додавання карбонату натрію або гідроксиду натрію) дозволяє видалити кальцій і магній у вигляді нерозчинних солей. Цей метод є досить ефективним і недорогим, однак має суттєві недоліки: він призводить до збільшення загальної мінералізації середовища, утворення вторинних забруднень, потреби в подальшій фільтрації осаду, а також можливості зміни рН, що може вплинути на стабільність молочної кислоти (Fu & Wang, 2011).

2. Іонообмінна обробка за допомогою катіонітів є поширеним підходом для пом'якшення води та рідких середовищ у харчовій і фармацевтичній промисловості. Застосування кислотостійких хелатуючих смол, таких як PUROLITE S950, забезпечує селективне видалення двовалентних катіонів, залишаючи моновалентні іони (натрій, калій) у розчині. Такий підхід дозволяє уникнути введення сторонніх хімічних реагентів, зберігає вихідний рН розчину, і головне – підвищує ефективність наступного етапу електродіалізу (Azaizeh et al., 2022; Widiastuti et al., 2011).

3. Зворотний осмос може частково зменшити кількість іонів у розчині, проте не забезпечує достатньої селективності між моно- та двовалентними катіонами. Крім того, зворотний осмос вимагає значно вищих тисків і є менш економічно доцільним для попереднього очищення перед електродіалізом (Greenlee et al., 2009).

4. Електродіаліз з модулями попередньої очистки (наприклад, з додатковими етапами декальцинації) теоретично міг би бути використаний для прямого вилучення катіонів, однак це створює ризик забруднення або пошкодження мембран, особливо у випадку з двовалентними катіонами, що мають вищу спорідненість до аніон-обмінних мембран (Tanaka, 2007; Strathmann, 2010).

З огляду на вищевикладене, для цієї технології було обґрунтовано використання іонообмінної обробки з використанням хелатуючої смоли PUROLITE S950 у вигляді фіксованої колонки. Такий підхід дозволяє ефективно

видаляти іони кальцію та магнію без додаткового хімічного навантаження на систему, не порушує кислотно-лужний баланс середовища та забезпечує високий ступінь очистки перед делікатними мембранними процесами. Для виробництва полімолочної кислоти фармацевтичного класу, зокрема для використання в ін'єкційних косметичних засобах, це є критично важливою умовою (Azaizeh et al, 2022).

В табл.5.2. показано узагальнене порівняння вищенаведених методів для пом'якшення фіоттрату, що містить молочну кислоту.

Таблиця 5.2.

**Порівняльна таблиця методів пом'якшення фільтрату**

Метод	Переваги	Недоліки	Джерело
<b>Хімічне осадження</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Простота реалізації</li> <li>- Низька вартість</li> <li>- Швидкість процесу</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Утворення осаду, потреба у фільтрації</li> <li>- Введення сторонніх реагентів</li> <li>- Зміна рН середовища</li> </ul>	(Fu & Wang, 2011)
<b>Іонообмін з хелатуючими смолами (напр. Purolite S950)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Висока селективність до Ca<sup>2+</sup> і Mg<sup>2+</sup></li> <li>- Не змінює рН</li> <li>- Немає потреби у додатковому осадженні</li> <li>- Підходить для безперервних процесів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Вища вартість смол</li> <li>- Необхідність періодичної регенерації смоли</li> <li>- Вимагає контрольного обладнання</li> </ul>	(Azaizeh et al, 2022)
<b>Зворотний осмос</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Одночасне видалення багатьох домішок</li> <li>- Висока ефективність при багатоступеновому використанні</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Низька селективність до іонів</li> <li>- Високі енергозатрати</li> <li>- Складність у техобслуговуванні</li> </ul>	(Greenlee et al., 2009)
<b>Електродіаліз (без попереднього пом'якшення)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Теоретично можна уникнути окремої стадії пом'якшення</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Двовалентні катіони пошкоджують мембрани</li> <li>- Необхідна попередня очистка для запобігання осаду</li> </ul>	(Tanaka, 2007; Strathmann, 2010)

Оптимальним методом для промислового очищення молочної кислоти на цьому етапі є іонообмінна обробка за допомогою хелатуючих смол, зокрема Purolite S950, що забезпечує необхідну якість очищення для наступних мембранних процесів без значних технічних ускладнень.

### 5.1.3. Обґрунтування третього етапу очистки молочної кислоти – електродіаліз

Після етапів механічного очищення та пом'якшення рідина, що містить цільову сполуку – молочну кислоту, все ще залишається насиченою іонними сполуками, передусім лактатом натрію. Для ефективного виділення вільної молочної кислоти необхідно не просто відокремити домішки, а розділити солі на відповідні кислоти та основи. У цьому випадку критично важливо вибрати метод, який:

- забезпечує високий ступінь очищення,
- не вводить сторонні реагенти,
- не погіршує біосумісність субстанції,
- зберігає стереохімічну чистоту L-молочної кислоти.

Серед технологічно доступних методів для цієї мети розглядалися:

#### 1. Іонний обмін

Цей метод ґрунтується на використанні іонообмінних смол, що селективно поглинають катіони чи аніони. У випадку лактату натрію, спочатку натрій заміщується на іони водню, утворюючи вільну молочну кислоту. Проте такий підхід має низку обмежень:

- смоли швидко забруднюються та потребують частого регенераційного обслуговування;
- при наявності великої кількості органічних залишків (амінокислоти, пептиди) знижується ефективність сорбції;
- смоли часто вивільняють залишкові іони ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ), що ускладнює подальшу очистку субстанції для фармацевтичного застосування (Zaini et al., 2023).

#### 2. Хімічне осадження та екстракція

Метод передбачає введення сильних кислот (наприклад,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  або  $\text{HCl}$ ), які заміщують натрій у солі молочної кислоти та дозволяють осадити залишкові іони або виділити кислоту за допомогою рідинно-рідинної екстракції. Недоліки:

- хімічні реагенти створюють ризик зміни хімічного профілю;
- метод неекологічний і вимагає дороговартісного обладнання для нейтралізації та утилізації побічних речовин;
- залишки кислот можуть бути токсичними для медичного застосування (Ghaffar et al., 2014).

### 3. Нанofільтрація або зворотний осмос

Мембранні методи, які дозволяють відділити більшість низькомолекулярних солей, але не забезпечують виділення вільної молочної кислоти – у найкращому випадку лише концентрують її. Основні обмеження:

- високий ризик забивання мембран органікою;
- низька селективність до певних іонів;
- продукт виходить у вигляді концентрату солей, а не у вільній кислотній формі (Wirginia, 2023).

### 4. Електродіаліз (монополярний та біполярний)

Електродіаліз вирізняється з-поміж інших методів як найбільш чиста та контрольована технологія. Монополярний електродіаліз дозволяє видалити основні іони ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  тощо), а біполярний – розщепити сіль лактату натрію на вільну молочну кислоту та  $\text{NaOH}$ . Це відбувається без залучення зовнішніх реагентів. Його переваги очевидні:

- жодних сторонніх хімікатів – ідеально для фармацевтики;
- можливість безперервної роботи;
- доволі високий ступінь очистки як для проміжкового продукту;
- збереження біоактивних властивостей та стереохімії (Merkel et al., 2023).

Це й стало вирішальним фактором на користь електродіалізу в даному технологічному процесі.

В табл.5.3. показано порівняння методів для третього етапу очистки молочної кислоти.

**Порівняльна методів виділення вільної молочної кислоти**

<b>Метод очищення</b>	<b>Переваги</b>	<b>Недоліки</b>	<b>Джерело</b>
<b>Електродіаліз (ED + BED)</b>	- Висока чистота - Без сторонніх реагентів - Не порушує хімічну структуру продукту	- Висока вартість мембран - Потребує попереднього очищення розчину	(Azaizeh et al, 2022)
<b>Іонний обмін</b>	- Відносна простота - Можна отримати вільну кислоту	- Погіршується ефективність через органічні домішки - Ризик домішок зі смол	(Zaini et al., 2023)
<b>Хімічна нейтралізація</b>	- Швидке впровадження- Дешеві реагенти	- Утворення побічних речовин - Низька екологічність	(Ghaffar et al., 2014)
<b>Зворотний осмос / нанофільтрація</b>	- Висока ефективність концентрації - Не використовуються хімікати	- Не утворюється вільна кислота - Мала селективність	(Wirginia, 2023)

Порівняння всіх методів іонного очищення переконливо демонструє, що електродіаліз (ED + BED) – це оптимальний вибір для виробництва високочистої, біосумісної та фармацевтично придатної молочної кислоти. Його застосування дозволяє отримати кінцевий продукт із найменшою кількістю залишкових іонів та без ризику хімічного забруднення, що особливо важливо для продуктів, які вводяться внутрішньом’язово або підшкірно.

#### **5.1.4. Обґрунтування четвертого етапу очистки молочної кислоти – глибоке очищення**

Глибоке очищення молочної кислоти має на меті отримання високочистого продукту, придатного для харчового, фармацевтичного або косметичного використання. Оскільки навіть після електродіалізу можуть зберігатися кольорові, іонні та молекулярні домішки, було обрано триетапний підхід до глибокого очищення, кожен з підетапів якого виконує конкретну функцію (Azaizeh et al, 2022):

**На першому підетапі** глибокого очищення розчин молочної кислоти піддається адсорбції на активованому вугіллі з метою видалення забарвлених

органічних речовин, таких як меланоїди, флавоноїди, залишки хінонів або ліпофільних пігментів (Azaizeh et al, 2022).

У процесі культивування обраного біологічного агента використовується гідролізат низькосортної стружки маніоки та дріжджовий екстракт – компоненти, що можуть надавати розчину світло-коричневий або жовтуватий відтінок. Їх присутність негативно впливає на зовнішній вигляд і споживчі властивості продукту. Активоване вугілля має мікро- та мезопористу структуру, яка забезпечує високу сорбційну здатність до цих речовин (Azaizeh et al, 2022).

Перевага цього методу – простота, дешевизна і відсутність побічних реакцій, що дозволяє уникнути додавання хімічних реагентів.

Недолік – потенційна адсорбція частини молочної кислоти, тому необхідно оптимізувати дозування та час контакту.

#### **Альтернативні методи деколоризації:**

##### **1. Мембранні методи (ультрафільтрація, нанофільтрація)**

Ультрафільтрація та нанофільтрація базуються на проходженні розчину через мембрани з певним розміром пор, що дозволяє відокремити більші молекули та пігменти. Мембранні процеси можуть видаляти як зважені, так і розчинені органічні домішки. Переваги – висока ефективність, відсутність хімічних реагентів, можливість автоматизації. Недоліки – високі капітальні і експлуатаційні витрати, забивання мембран, необхідність попередньої фільтрації (Zain et al., 2021; Wirginia, 2023).

##### **2. Хімічне окислення (пероксид водню, озон)**

Методи хімічного окислення застосовують для розкладання кольорових сполук за допомогою сильних окислювачів – пероксиду водню або озону. Вони ефективно руйнують меланоїди, флавоноїди та інші кольорові компоненти, забезпечуючи прозорість розчину. Однак окислення може спричинити часткову деградацію молочної кислоти, потребує ретельного контролю умов реакції (температура, рН, концентрація окислювача), а також додаткових кроків нейтралізації (Aljundi et al., 2005).

### 3. Фільтрація через сорбенти (діатоміт, цеоліти, силікагель)

Ці матеріали застосовуються як сорбенти для механічного та частково хімічного видалення кольорових і зважених домішок. Вони мають різну ступінь сорбційної здатності, що залежить від специфіки забруднень. Використовуються переважно на попередніх стадіях для зниження навантаження на основні очищувальні системи. Недоліком є менша ефективність порівняно з активованим вугіллям, потреба періодичного відновлення сорбенту (Rajendran & Thangavelu, 2021).

В табл.5.4. показано порівняння вищевказаних методів

Таблиця 5.4.

#### Порівняння методів деколоризації

Метод	Переваги	Недоліки	Посилання на літературу
Активоване вугілля	Висока адсорбція органічних забруднень, простота, доступність	Часткові втрати молочної кислоти, потреба оптимізації	(Azaizeh et al, 2022)
Мембранна фільтрація	Відсутність хімічних реагентів, висока ефективність	Висока вартість, забивання мембран	(Zain et al., 2021; Wirginia, 2023)
Хімічне окислення (озон, пероксид)	Ефективне руйнування пігментів, швидкість процесу	Ризик деградації молочної кислоти, контроль складний	(Aljundi et al., 2005)
Сорбенти (діатоміт, цеоліти)	Низька вартість, простота використання	Менша ефективність, потреба заміни/відновлення	(Rajendran & Thangavelu, 2021)

Для деколоризації активоване вугілля є найбільш поширеним методом завдяки простоті та ефективності у видаленні кольорових органічних домішок. Однак у разі потреби дуже чистого продукту доцільно розглядати альтернативи, такі як мембранна фільтрація або хімічне окислення, хоча вони мають свої недоліки у вигляді вартості чи ризику втрат продукту. Якби в запропонованій схемі очистки не було в подальшому використанні методи катіонного та аніонного обміну, метод деколоризації з активованим вугіллям було б недоцільно використовувати. Проте, оскільки це трьохетапний процес, який потребує масштабування залишаємо цей етап незмінним згідно обранної статті.

**Другим підетапом** є проходження розчину через шар катіонітної смоли у водневій формі ( $H^+$ ). Цей етап дозволяє ефективно видалити (Azaizeh et al, 2022):

- двовалентні та тривалентні катіони ( $Fe^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ),
- залишки мікроелементів, що могли пройти через електродіаліз.

Катіони можуть негативно впливати на стабільність розчину молочної кислоти, викликати каталітичні окислювальні реакції, а також ускладнювати подальше концентрування продукту. Обрана смола сильно кислотного типу, наприклад сульфополістирольна, яка має високу ємність та хімічну стабільність. Процес супроводжується іонним обміном: катіони заміщуються на  $H^+$ , тим самим не змінюючи кислотність середовища.

Переваги:

- Висока ефективність щодо широкого спектра катіонів;
- Не потребує використання агресивних реагентів.

Недоліки:

- Необхідність регулярної регенерації смоли;
- Чутливість до забруднення смоли органічними домішками (тому застосовується після деколоризації).

Альтернативні методи катіонного очищення:

#### 1. Мембранна нанофільтрація

Метод передбачає використання нанофільтраційних мембран із селективністю щодо іонів. Мембрани пропускають молекули молочної кислоти, затримуючи катіони важких металів. Переваги – відсутність хімічних реагентів і можливість безперервної роботи. Проте мембранні системи дорогі у встановленні і потребують регулярного обслуговування (Wang et al., 2023).

#### 2. Хімічне осадження металів

Метод базується на додаванні реагентів, що викликають утворення нерозчинних осадів металів, які потім видаляють фільтрацією. Наприклад, осадження карбонатів або сульфідів металів. Переваги – відносна простота і низька

вартість. Недоліки – можливість потрапляння побічних продуктів у розчин, додаткові операції очищення, вплив на якість молочної кислоти (Lee & Kim, 2019).

### 3. Електродіаліз

Процес іонного переміщення під впливом електричного поля через іонообмінні мембрани. Електродіаліз дозволяє вибірково видаляти катіони, зберігаючи кислотність розчину. Метод енергоємний, потребує складного устаткування, але може ефективно комбінуватися з іншими методами очищення (Zhao et al., 2004).

В табл.5.5. показано порівняння методів-альтернатив катіонному обміну.

Таблиця 5.5.

#### Порівняння методів катіонного очищення

Метод	Переваги	Недоліки	Посилання на літературу
Катіонітні смоли (сильнокислотні)	Висока селективність і ефективність, можливість регенерації	Чутливість до органічних домішок, потреба у регенерації	(Azaizeh et al, 2022)
Мембранна нанофільтрація	Відсутність хімічних реагентів, делікатна очистка	Висока вартість, забивання мембран	(Wang et al., 2023)
Хімічне осадження	Простота і низька вартість	Необхідність подальшої очистки, ризик забруднення	(Lee & Kim, 2019)
Електродіаліз	Висока селективність без використання реагентів	Висока енерговитратність, складність устаткування	(Zhao et al., 2004)

Катіонітні смоли є стандартним промисловим рішенням для ефективного видалення металевих катіонів з розчину молочної кислоти. Для більш делікатної очистки застосовують мембранні технології або електродіаліз, хоча вони потребують більших інвестицій. Але, оскільки за основною статтею ми маємо завершальний етап, розглядаємо катіонний обмін як основний варіант на цьому етапі.

**На завершальному підетапі** розчин проходить через аніоніт у  $\text{OH}^-$  формі, який адсорбує аніонні домішки, зокрема (Azaizeh et al, 2022):

- залишки оцтової, мурашиної, лимонної кислот,

- сульфати, нітрати, фосфати,
- фракції залишкових поверхнево-активних речовин чи полісахаридів.

Це особливо важливо у випадку, якщо молочна кислота буде використовуватися для виготовлення фармацевтичної продукції, де навіть сліди нецільових аніонів можуть вплинути на якість препарату (Azaizeh et al, 2022).

Обраний тип – сильноосновний аніоніт, наприклад, на основі четвертинного амонію, який забезпечує високий ступінь очищення (Azaizeh et al, 2022).

Переваги:

- Глибоке очищення від супровідних аніонів;
- Підвищує стабільність кінцевого продукту.

Недоліки:

- Висока вартість смоли;
- Схильність до зниження активності при перенавантаженні.

Альтернативні методи аніонного очищення

#### 1. Слабкосольові аніоніти

Менш агресивні до продукту, можуть застосовуватися для вибіркового видалення певних кислотних домішок без значного впливу на молочну кислоту. Застосовуються там, де потрібен делікатний підхід. Недоліком є нижча ємність та селективність (Li et al., 2021).

#### 2. Мембранні технології (нанофільтрація, обернене осмос)

Використання мембран для відділення аніонів та інших домішок на молекулярному рівні. Забезпечують глибоке очищення, але мають високу вартість, потребують підготовки розчину, а також є енерговитратними (Wang et al., 2022).

#### 3. Хімічна екстракція та осадження

Методи застосовуються рідко через складність контролю та ризик втрат цільового продукту. Вони можуть використовувати специфічні реагенти для вилучення аніонів із розчину. Зазвичай доповнюють основні методи (Zhao et al., 2023).

В табл.5.6. показано порівняння методів-альтернатив аніонному обміну.

Таблиця 5.6.

### Порівняння методів аніонного очищення

Метод	Переваги	Недоліки	Посилання на літературу
Сильноосновні аніоніти	Висока ефективність і селективність, регенерація	Висока вартість, чутливість до перевантаження	(Azaizeh et al, 2022)
Слабкосольові аніоніти	М'які умови, мінімальні зміни середовища	Нижча ефективність, обмежена селективність	(Li et al., 2021)
Мембранна нанофільтрація	Без використання реагентів, висока селективність	Висока вартість, можливе забивання мембран	(Wang et al., 2022)
Хімічна екстракція/осадження	Вибірковість, можливість вилучення специфічних домішок	Складність процесу, можливі втрати молочної кислоти	(Zhao et al., 2023)

Для остаточного видалення аніонних домішок сильноосновні аніоніти забезпечують найвищу якість очищення. У разі обмеженого бюджету або специфічних домішок можна застосовувати слабкосольові аніоніти або комбінувати з мембранними технологіями.

#### 5.1.5. Обґрунтування останнього етапу для одержання субстанції молочної кислоти – концентрування

Після проведення основних операцій очищення розчин молочної кислоти містить цільовий продукт у розведеному вигляді. Для подальшого використання або зберігання потрібна висока концентрація молочної кислоти, яка досягається на етапі концентрування (Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007).

Як описано в дослідженні, концентрування молочної кислоти здійснювалося вакуумним випаровуванням при температурі 55 °C та вакуумі (Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007).

Основні переваги такого методу:

- Зниження температури кипіння рідини за рахунок вакууму. Це дозволяє концентрувати молочну кислоту при відносно низьких

температурах, що мінімізує термічне розкладання продукту та збереження його чистоти.

- Енергетична ефективність. Вакуумне випаровування вимагає менше енергії у порівнянні з атмосферним випаровуванням при високих температурах.
- Збереження якості продукту. Молочна кислота, особливо у L-формі, є чутливою до високих температур, які можуть викликати рацемізацію чи термічний розпад. Використання вакууму запобігає цим негативним явищам.

Молочна кислота у концентрованому рідкому вигляді має кілька переваг (Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007):

- Зручність для подальшого технологічного використання, зокрема полімеризації. Для синтезу полімолочної кислоти (ПМЛ) потрібен розчинений або рідкий мономер, тому сухий порошок зазвичай перед полімеризацією розбавляють розчинником (зазвичай водою або органічними розчинниками). Зберігання у концентрованому рідкому вигляді дозволяє уникнути додаткових витрат на повторне розчинення сухого продукту.
- Запобігання кристалізації та утворенню агломератів, що можуть ускладнити дозування.
- Спрощення транспортування та зберігання, якщо враховувати правильні умови (температура, герметичність).

Отже, концентрування та зберігання у рідкому вигляді є оптимальним варіантом для промислових виробництв, орієнтованих на подальше хімічне або біохімічне перетворення молочної кислоти.

Крім вакуумного випаровування, існують інші технології концентрування та сушіння, які можна застосовувати для молочної кислоти (Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007):

1. Атмосферне випаровування (Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007)

Атмосферне випаровування – це класичний метод концентрування розчинів шляхом нагрівання при нормальному атмосферному тиску. При цьому вода випаровується з розчину за температури близько 100 °С. Розчин молочної кислоти підігрівають у випарному апараті, волога випаровується, а залишковий розчин концентрується.

Переваги:

- Простота та доступність обладнання.
- Низькі капіталовкладення.

Недоліки:

- Високі температури можуть спричиняти деградацію молочної кислоти, особливо її L- та D-ізомерів.
- Ризик рацемізації (перетворення L-лактичної кислоти в D-форму).
- Погіршення якості та втрати активності продукту.
- Високе споживання енергії через нагрівання до кипіння.

Цей метод більше підходить для малих виробництв або у випадках, коли якість продукту не є критичною.

2. Ліофілізація (заморожувальне сушіння) (Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007)

Ліофілізація – це метод висушування продукту через сублімацію води з замороженого стану. Розчин молочної кислоти спочатку заморожують, після чого під низьким тиском вода переходить з твердого стану в пар, минаючи рідку фазу.

Переваги:

- Отримання сухого порошку високої чистоти з мінімальними змінами у хімічній структурі.
- Відсутність теплового впливу, що зберігає ізомерний склад молочної кислоти.
- Порошок має тривалий термін зберігання.

Недоліки:

- Високі капіталовкладення та експлуатаційні витрати.

- Тривалий процес сушіння.
- Після сушіння порошок потребує повторного розчинення для подальшої обробки (наприклад, полімеризації).

Використовується в фармацевтичній та харчовій промисловості, коли потрібна висока стабільність і довготривале зберігання.

3. Ротаційне (роторне) випаровування (Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007)

Ротаційний випарник застосовується переважно в лабораторних та пілотних масштабах. Розчин нагрівається у обертовій колбі під вакуумом, що забезпечує швидке випаровування розчинника.

Переваги:

- Швидке концентрування.
- Контрольовані умови (температура, тиск).
- Збереження хімічної стабільності продукту.

Недоліки:

- Невелика пропускна здатність.
- Обмежене застосування у великих промислових обсягах.

Застосування: пілотні дослідження, лабораторні експерименти, підготовка проб.

4. Механічне видалення вологи (фільтрація, пресування) (Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007)

Цей метод полягає у видаленні вільної води з розчину або суспензії молочної кислоти за допомогою механічного впливу. Використовуються фільтри пресового або мембранного типу, центрифуги, пресові установки.

Переваги:

- Низьке енергоспоживання.
- Швидкість процесу.

Недоліки:

- Обмежена ступінь концентрації (частково усуває воду, але не концентрує молочну кислоту до високих значень).
- Не підходить для отримання сухої продукції.

Застосування: допоміжний етап у виробництві, підготовка концентрованих розчинів перед подальшим випаровуванням.

5. Мембранні технології (ультрафільтрація, нанофільтрація) (Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007)

Використання напівпроникних мембран для відділення води та низькомолекулярних домішок. Під тиском розчин пропускають через мембрану, яка утримує молочну кислоту, пропускаючи воду.

Переваги:

- Температурна безпека (працює при низьких температурах).
- Відсутність хімічних змін у продукті.

Недоліки:

- Висока вартість мембран.
- Обмежена пропускна здатність.
- Потрібна регулярна очистка мембран від забруднень.

Застосування: високотехнологічні промислові процеси, прецизійна очистка та концентрування.

6. Спрей-сушіння (розпилювальна сушка) (Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007)

Метод швидкого сушіння розчину молочної кислоти до порошку за допомогою подачі дрібних крапель у гаряче повітря. Розчин розпилюють у камері сушіння, де волога швидко випаровується.

Переваги:

- Швидкість процесу.
- Отримання сухого порошку.

Недоліки:

- Високі температури можуть викликати деградацію.
- Потребує дорогого обладнання.

Застосування: виробництво сухих харчових добавок, фармацевтичних порошків.

В таблиці 5.7. показано порівняння методів концентрування субстанції молочної кислоти.

*Таблиця 5.7.*

**Порівняльна таблиця методів концентрування молочної кислоти**

<b>Метод</b>	<b>Переваги</b>	<b>Недоліки</b>
Вакуумне випаровування	Низькотемпературне, зберігає якість, енергоефективне	Потрібне вакуумне обладнання
Атмосферне випаровування	Проста технологія, дешеве обладнання	Високі температури, ризик деградації
Ліофілізація	Отримання сухого порошку, збереження структури	Висока вартість, енергозатратність
Ротаційне випаровування	Швидке концентрування, лабораторна/пілотна масштабність	Обмежена продуктивність
Механічне відведення води	Низька енергозатратність	Обмежена концентрація, не завжди ефективне

Примітка: таблицю сформовано автором самостійно з джерел (Карлаш, 2022 та Santivarangkna, Kulozik, & Foerst, 2007)

Альтернативні методи концентрування і сушіння молочної кислоти мають різні технологічні особливості, що визначають їх сферу застосування. Вакуумне випаровування найкраще підходить для ефективного та якісного концентрування в промислових масштабах без втрат якості продукту. Ліофілізація і спрей-сушіння дозволяють отримувати сухий продукт, проте з більшими витратами ресурсів і ризиком змін у хімічній структурі. Мембранні технології та механічне відведення вологи застосовуються як додаткові етапи очищення і концентрування.

Тож, фінальна схема одержання рідкої субстанції очищеної молочної кислоти показано на рис.5.1.

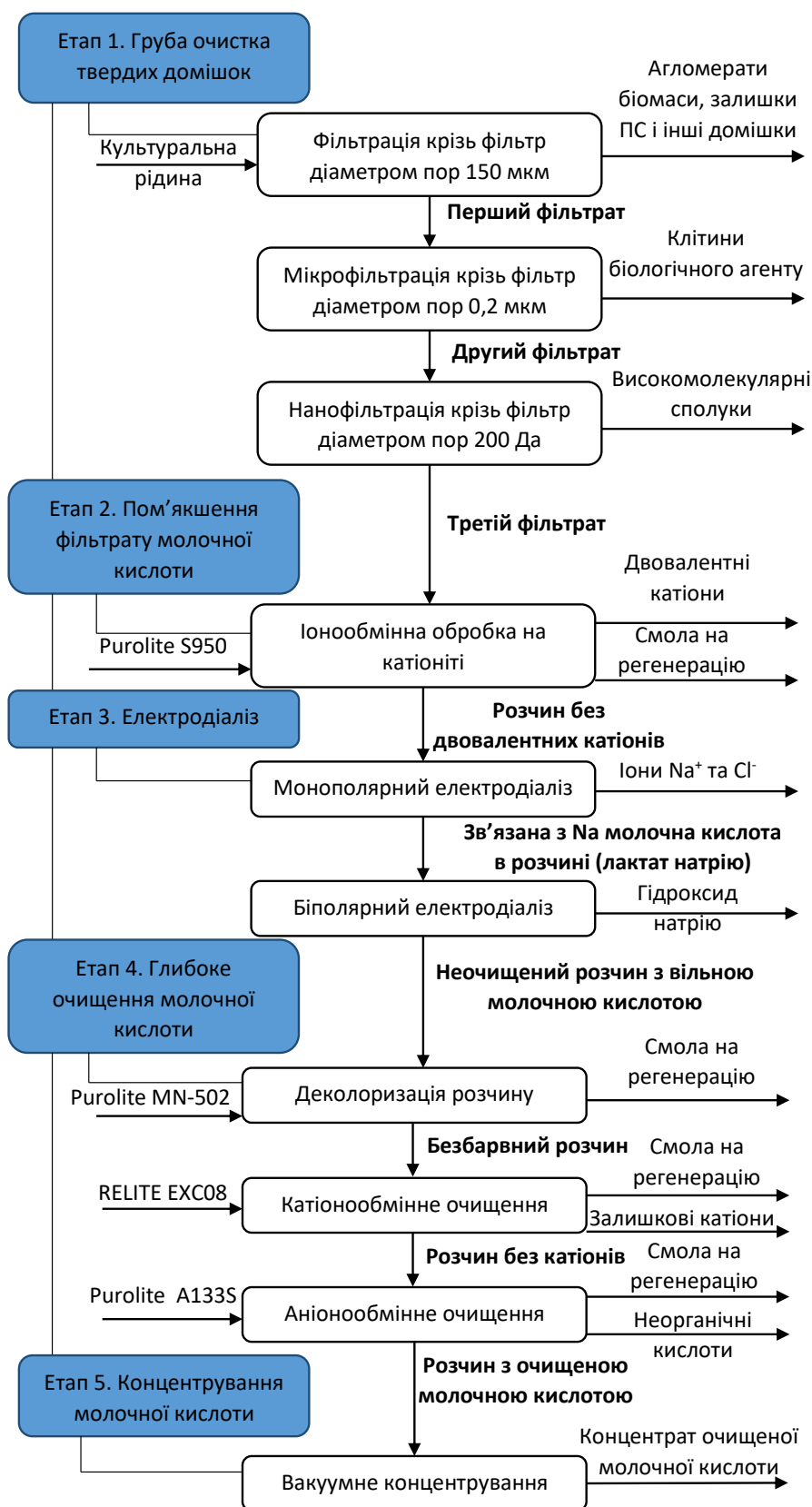


Рис.5.1. Узагальнена схема очистки молочної кислоти

## 5.2. Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків по стадіях

Вихідні дані:

1. Об'єм культуральної рідини з однієї ферментації ( $V_{кр}$ ) = 2457 (лише 10%  $\approx 246$  л піде на одержання полімолочної кислоти);

2. Концентрація біомаси *L. rhamnosus* SCJ9 в культуральній рідині ( $C_{біом}$ ) = 10 г/л (в основній статті відсутні дані, через що приймаємо приблизну концентрацію; Враховуючи високий титр молочної кислоти (134,6 г/л) припускаємо, що більша частина джерела карбону (гідролізат низькосортної стружки маніоки – 166 г/л) піде на синтез цільового продукту; також, зважаючи на той факт, що нам не відомий біохімічний склад гідролізату, зробити нормальний перерахунок біомаси для молочнокислої бактерії – неможливо, тож приймаємо потенційно максимально високу концентрацію для молочнокислих бактерій);

3. Концентрація молочної кислоти в культуральній рідині ( $C_{МК}$ ) = 134,6 г/л;

3. Втрати на стадіях виділення і очищення = 60 %;

Теоретична кількість молочної кислоти, яку можна отримати із 246 л культуральної рідини становить:  $134,6 \cdot 246 \approx 33,11$  кг. Враховуючи 60% втрат на виділення і очищення молочної кислоти з культуральної рідини, отримаємо  $33,11 \cdot 0,4 \approx 13,245$  кг молочної кислоти. Розподіл втрат по усім стадіям виділення і очищення наведено в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

### Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків по стадіям

№ п/п	Назва стадії (операції)	Матеріальні потоки на стадії	Кількість по стадіям			Необхідне обладнання
			Надійшло	Втрати (разом 60 %)	Вийшло	
1	2	3	4	5	6	7
<b>ТП 1 Зберігання культуральної рідини</b>						
1	ТП 1 Зберігання культуральної рідини	Культуральна рідина	246 л	-	246 л	Збірник культуральної рідини об'ємом 300 л

ТП 2 Видалення твердих домішок з культуральної рідини						
ТП 2.1. Груба фільтрація культуральної рідини						
2	ТП 3.1. Груба фільтрація культуральної рідини	Культуральна рідина	246 л (містить 2,46 кг АСБ, враховуючи 80% вологості – 12,3 кг вологої біомаси)	-	-	До мембранної установки з діаметром пор 150 мкм
		Відфільтровані частинки (приймаємо як 10% від початкового об'єму)	-	-	≈ 24,6 л (вважаємо, що 10% від об'єму – волога біомаса)	На утилізацію
		Пермеат 1	221,4 л	2% ( $246 \cdot 0,02 = 4,92$ л)	≈ 216,5 л	До реактору об'ємом 250 л
ТП 2.2. Мікрофільтрація для відокремлення біомаси						
3	ТП 2.2. Мікрофільтрація для відокремлення біомаси	Пермеат 1	216,5 л	-	-	До мікрофільтраційної установки з діаметром пор 0,2 мкм
		Фідфільтрована волога біомаса	9,84 кг (12,3 кг – 2,46 кг, які було втрачено на першій стадії)	-	9,84 кг	На виробництво пробіотичного препарату
		Пермеат 2	206,66 л (216,5 л - 9,84 кг)	2% ( $216,5 \cdot 0,02 = 4,33$ л)	202,53 л	До реактору об'ємом 250 л

<b>ТП 2.3. Нанофільтрація для відокремлення високомолекулярних сполук</b>						
4	ТП 2.3. Нанофільтрація для відокремлення високомолекуляр них сполук	Пермеат 2	202,53 л	-	-	До нанофільтраці йної установки з діаметром пор 300 Да
		Фідфільтрова ні високомолеку лярні сполуки (приймаємо 10% від об'єму)	20,25 л	-	42,43	На утилізацію
		Пермеат 3	182,28 л (202,53 л- 20,25 л)	7% (202,53* 0,07=14, 17)	168,36 л	До реактору об'ємом 200 л
<b>ТП 3. Іонообмінна обробка пермеату, що містить молочну кислоту, для видалення двовалентних катіонів</b>						
5	ТП 3.1. Іонообмінна обробка пермеату, що містить молочну кислоту, для видалення двовалентних катіонів	Пермеат 3	168,36 л	-	-	На промислову катіонообмін ну колонку з об'ємом завантаження 15 л
		Катіонообмін на смола Purolite S950	10 л	-	-	
		Відпрацьован а смола Purolite S950	-	-	≈10 л	На регенерацію
		Розчин молочної кислоти після катіонообмінн ої смоли	167,86 л (168,36 л- 0,5 л (приблизн ий об'єм двовалент них катіонів)	5% (168,36* 0,05=8,4 2 л)	159,44 л	До реактору об'ємом 200 л

<b>ТП 4. Одержання вільної молочної кислоти шляхом двохстадійного електродіалізу</b>						
<b>ТП 4.1. Монополярний електродіаліз для видалення вільних іонів натрію та хлориду</b>						
6	ТП 4.1. Монополярний електродіаліз для видалення вільних іонів натрію та хлориду	Розчин молочної кислоти після катіонообмінної смоли	159,44 л	-	-	До монополярної мембрани, що входить в комплексну установку з продуктивністю 80 л/год
		Відокремлений концентрат з іонами натрію та хлору (становить близько 10%)	-	-	15,9 л	На утилізацію
		Розчин лактату натрію після монополярної мембрани	143,54 л (159,44 л - 15,9 л)	5% (159,44* 0,05=7,9 7 л)	135,57 л	До біполярної мембрани
<b>ТП 4.2. Біполярний електродіаліз для одержання вільної молочної</b>						
7	ТП 4.2. Біполярний електродіаліз для одержання вільної молочної	Розчин лактату натрію після монополярної мембрани	135,57 л	-	-	На біполярній мембрані для електродіалізу
		Розчин виділеного гідроксиду натрію	≈10 л	-	-	На утилізацію
		Розчин з вільною молочною кислотою	125,57 л (135,57 л - 10 л)	15% (135,57* 0,15=20, 34)	105,23 л	До реактору об'ємом 150 л
<b>ТП 5. Глибоке очищення молочної кислоти</b>						
<b>ТП 5.1. Деколоноризація розчину, що містить молочну кислоту</b>						
8	ТП 5.1. Деколоноризація розчину, що містить молочну кислоту	Розчин з вільною молочною кислотою	105,23 л	-	-	На промислову колонку з об'ємом завантаження 1 л
		Смола Purolite MN-502	0,8 л	-	-	
		Відпрацьована смола	-	-	0,8 л	На регенерацію
		Деколоноризований розчин молочної кислоти	104,17 л (105,23 - 1%, що залишиться на смолі)	5% (105,23* 0,05=5,2 б)	98,91 л	До реактору об'ємом 150 л

<b>ТП 5.2. Очистка молочної кислоти від залишкових катіонів на катіонообмінній смолі</b>						
9	ТП 5.2. Очистка молочної кислоти від залишкових катіонів на катіонообмінній смолі	Деколюризований розчин молочної кислоти	98,91 л	-	-	На промислову колонку об'ємом завантаження 2 л
		Катіонообмін на смола RELITE EXC08	1,5 л	-	-	
		Відпрацьована смола	-	-	1,5 л	На регенерацію
		Розчин молочної кислоти, звільнений від катіонів	97,92 л (98,91-1%, що залишиться на смолі)	10% (98,92*0,1=9,89 л)	88,03 л	До реактору об'ємом 150 л
<b>ТП 5.3. Очистка молочної кислоти на аніонообмінній смолі</b>						
10	ТП 5.3. Очистка молочної кислоти на аніонообмінній смолі	Розчин молочної кислоти, звільнений від катіонів	88,03 л	-	-	На промислову колонку об'ємом завантаження 1 л
		Аніонообмінна смола Purolite A133S	0,8 л	-	-	
		Відпрацьована смола	-	-	0,8 л	На регенерацію
		Розчин з очищеною молочною кислотою	≈87,15 л (88,03-1%, що залишиться на смолі)	7% (88,03*0,07=6,16 л)	≈81 л	До реактору об'ємом 100 л
<b>ТП 6. Концентрування розчину молочної кислоти за допомогою вакуумного сушіння</b>						
11	ТП 6. Концентрування розчину молочної кислоти за допомогою вакуумного сушіння	Розчин з очищеною молочною кислотою	81 л	-	-	До вакуум-випарної установки об'ємом завантаження 100 л
		Концентрат молочної кислоти	40,5 л (концентрація в 2 рази)	2% (81*0,02=1,62 л)	38,88 л (містить 13,245 кг молочної кислоти)	В реакторі об'ємом 50 л на подальшу конденсацію

### 5.3. Специфікація обладнання

Таблиця 5.9.

#### Специфікація обладнання для виробництва субстанції молочної кислоти

Позиція	Найменування	Кількість	Технічна характеристика
3-1	Збірник для зберігання культуральної рідини	1	Реактор LEXSR-300L. Номінальний об'єм – 300 л. Виконаний зі сталі нержавіючої 316 типу. Оснащений сорочкою та мішалкою. Габаритні розміри - 1000*1000*1950 мм <sup>1</sup>
Н-2 Н-5 Н-8 Н-27 Н-29	Насос відцентровий	5	Відцентровий насос ZEGOR JET-120L. Продуктивність – 3,3 м <sup>3</sup> . Максимальна робоча температура - 40°C. Механізм ущільнення виконано з кераміки та граніту <sup>2</sup>
МУ-3	Мембранна установка	1	Мембранна установка УФ300. Продуктивність – 300 л/год. Матеріали: SUS304/EPDM. Оснащена керамічними фільтрами (на замовлення з діаметром пор в 150 мкм). Габаритні розміри - 1800*900*2800 мм <sup>3</sup>
Р-4 Р-7	Реактор для зберігання першого пермеату Реактор для зберігання другого пермеату	2	Реактор МК-FYF-250. Номінальний об'єм – 250 л. Виконаний зі сталі нержавіючої 316 типу. Оснащений сорочкою та мішалкою. Габаритні розміри - 850*1250 мм <sup>4</sup>
МФ-6	Мікрофільтраційна установка	1	СМР-025 мікрофільтраційна установка. Продуктивність – 250 л/год. Матеріали: SUS304. Оснащена керамічними фільтрами (на замовлення з діаметром пор в 0,2 мкм). Габаритні розміри - 1600*700*2400 мм <sup>5</sup>
НФ-9	Нанофільтраційна установка	1	Нанофільтраційна установка BTS-NF-64. Продуктивність – 200 л/год. Матеріали: SUS304. Оснащена керамічними фільтрами (на замовлення з діаметром пор в 200 Дал). Габаритні розміри відсутні <sup>6</sup>
Р-10 Р-14	Реактор для зберігання третього пермеату Реактор для зберігання розчину, з якого вилучено двовалентні катіони	2	Реактор LEXSR-200L. Номінальний об'єм – 200 л. Виконаний зі сталі нержавіючої 316 типу. Оснащений сорочкою та мішалкою. Габаритні розміри - 800*800*2630 мм <sup>1</sup>

Н-11 Н-15 Н-18 Н-21 Н-24	Насос перистальтичний	5	Перистальтичний насос низького тиску серії РТ 5. Робочий тиск – до 10 бар. Продуктивність до 33 л/год (регульований). Безперервна робота до 30 об/хв <sup>7</sup>
К-12	Індустріальна колонка для іонообміну	1	Промислова іонообмінна колонка об'ємом заповнення 15 л. Максимальна швидкість потоку – 50 л/год. Виготовлено зі сталі нержавіючої 316L <sup>9</sup>
Д-13	Об'ємно-ваговий дозатор	1	Дозатор об'ємний пневматичний А02. Об'єм бункера – 10 л. Швидкість дозування – до 1,5 л/хв. Габаритні розміри - 280 x 280 x 710 мм <sup>13</sup>
ЕД-16	Електродіалізна установка	1	Електродіалізна установка ЕД 4000. Продуктивність – 80 л/год. Активна мембранна поверхня – 4000 см <sup>2</sup> . Розміри мембран - 500 x 1000 мм. Складається з двох послідовних блоків ля монокулярного та біокулярного електролізу. <sup>8</sup>
Р-17 Р-20 Р-23	Реактор для зберігання деколюризованого розчину Реактор для зберігання розчину без катіонів	3	Реактор LEXSR-150L. Номінальний об'єм – 150 л. Виконаний зі сталі нержавіючої 316 типу. Оснащений сорочкою та мішалкою. Габаритні розміри - 730*730*2400 мм <sup>1</sup>
К-19 К-25	Індустріальна іонообмінна колонка	2	Промислова іонообмінна колонка об'ємом заповнення 1 л. Максимальна швидкість потоку – 25 л/год. Виготовлено зі сталі нержавіючої 316L <sup>9</sup>
К-22	Індустріальна колонка для катіонного обміну	1	Промислова іонообмінна колонка МК-СХЗ-35. Максимальна швидкість потоку – 35 л/год. Виготовлено зі сталі нержавіючої 316L <sup>10</sup>
Р-27	Реактор для зберігання розчину очищеної молочної кислоти	1	Реактор LEXSR-100L. Номінальний об'єм – 100 л. Виконаний зі сталі нержавіючої 316 типу. Оснащений сорочкою та мішалкою. Габаритні розміри - 1050*690*2350 мм <sup>1</sup>
ВВ-28	Вакуум-випарна установка	1	Вакуум-випарна установка ВВУ 100. Виконаний зі сталі нержавіючої 306 типу. Об'єм завантаження – до 100 л. Продуктивність до 35 л/год. Габарити не вказано <sup>11</sup>
З-30	Збірник для зберігання концентрату молочної кислоти	1	Реактор LSR-50L. Номінальний об'єм – 50 л. Виконаний зі сталі нержавіючої 316 типу. Оснащений сорочкою та мішалкою. Габаритні розміри - 580*580*2100 мм <sup>12</sup>

1 - <https://www.laboao.com/products/stainless-steel-reactor/100l-150l-200l-300l-industrial-explosion-proof-jacketed-stainless-steel-reactor>, 2 - [https://fiting.com.ua/ua/p2194698905-nasos-tsentrobezhnyj-zegor.html?srsId=AfmBOor0jyeZQaB-vHn-cujii9yTIIrNbN6OywY2RdryI3yp9gp4\\_0oT](https://fiting.com.ua/ua/p2194698905-nasos-tsentrobezhnyj-zegor.html?srsId=AfmBOor0jyeZQaB-vHn-cujii9yTIIrNbN6OywY2RdryI3yp9gp4_0oT), 3 - [https://bts.net.ua/ua/membrane\\_filter/membrane\\_system/ustanovka-ultrafiltracii-na-keramicheskikh-membranakh/](https://bts.net.ua/ua/membrane_filter/membrane_system/ustanovka-ultrafiltracii-na-keramicheskikh-membranakh/), 4 - <https://maikemachinery.en.made-in-china.com/product/HfrpFuQOCqcB/China-250L-High-Temperature-High-Pressure-Stainless-Steel-Chemical-Reactor-with-Dual-Agitator.html>, 5 - [https://bts.net.ua/ua/membrane\\_filter/membrane-pilot-plants/cmp-01-m-krof-ltrac-yna-p-lotna-ustanovka-z-keram-chnimi-membranami/](https://bts.net.ua/ua/membrane_filter/membrane-pilot-plants/cmp-01-m-krof-ltrac-yna-p-lotna-ustanovka-z-keram-chnimi-membranami/), 6 - [https://bts.net.ua/ua/membrane\\_filter/membrane\\_system/nanof-ltrac-yna-ustanovka-bts-nf-64/](https://bts.net.ua/ua/membrane_filter/membrane_system/nanof-ltrac-yna-ustanovka-bts-nf-64/), 7 - [https://tapflo.ua/images/tapflo\\_hose\\_pumps\\_ua.pdf](https://tapflo.ua/images/tapflo_hose_pumps_ua.pdf), 8 - [https://www.pccell.de/en/ED-4000-Industrial-scale-electrodialyzer\\_23\\_content2\\_Industrial-scale-Electrodialyzers\\_83\\_Produktdetail.html](https://www.pccell.de/en/ED-4000-Industrial-scale-electrodialyzer_23_content2_Industrial-scale-Electrodialyzers_83_Produktdetail.html), 9 - [https://www.alibaba.com/product-detail/Resin-Column-ion-exchange-column-chromatography\\_1601007619449.html?spm=a2700.7724857.0.0.2b171f65LpxzRP](https://www.alibaba.com/product-detail/Resin-Column-ion-exchange-column-chromatography_1601007619449.html?spm=a2700.7724857.0.0.2b171f65LpxzRP), 10 - <https://maikemachinery.en.made-in-china.com/product/cTiUywGYgkVf/China-Maike-35L-H-Stainless-Steel-Macroporous-Resin-Chromatography-Column-Adsorption-Column.html>, 11 - <http://delv.pro/catalog/vakuumnaya-ustanovka/vakuum-vyparnaya-ustanovka-vvu-100>, 12 - <https://www.laboao.com/products/stainless-steel-reactor/50l-double-layer-jacketed-stainless-steel-reactor>, 13 - [https://kozakplus.ua/products/granule-packaging-machines/a02?pk\\_campaign=GoogleMerchant-FOYER&gad\\_source=1&gad\\_campaignid=14543459193&gbraid=0AAAAADzDJmmZ64Ag\\_wbxF38JqcUyvAYr&gclid=Cj0KCQjwxdXBBhDEARIsAAUkP6g-u5-chHhA09KLgeBq\\_wJqhsfFIqJIG12T6DTOTOTWgLF8vJn-ThgaAvVTEALw\\_wcB](https://kozakplus.ua/products/granule-packaging-machines/a02?pk_campaign=GoogleMerchant-FOYER&gad_source=1&gad_campaignid=14543459193&gbraid=0AAAAADzDJmmZ64Ag_wbxF38JqcUyvAYr&gclid=Cj0KCQjwxdXBBhDEARIsAAUkP6g-u5-chHhA09KLgeBq_wJqhsfFIqJIG12T6DTOTOTWgLF8vJn-ThgaAvVTEALw_wcB)

## РОЗДІЛ 6

### ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИІДЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ

#### *ТП 1. Зберігання культуральної рідини*

Культуральну рідину після виробничого біосинтезу зберігають в збірнику (З-1) при  $4 \pm 1$  °С до початку процесу виділення та очищення молочної кислоти. Далі, культуральна рідина передається на першого етапу очистки крізь фільтри за допомогою перистальтичного насосу (Н-2) до стадії ТП 2.1.

#### *ТП 2. Видалення твердих домішок з культуральної рідини*

##### *ТП 2.1. Груба фільтрація культуральної рідини*

За допомогою перистальтичного насосу (Н-2) культуральна рідина подається на фільтраційну установку (МУ-3), в яку попередньо були встановлені фільтри з діаметром пор в 150 мкм. Тривалість процесу фільтрування становила 1 год. Відфільтрований матеріал передають на утилізацію. Самі фільтри очищують та промивають водою. Одержаний пермеат під тиском передається до реактору (Р-4) об'ємом 250 л.

##### *ТП 2.2. Мікрофільтрація для відокремлення біомаси*

Одержаний пермеат, що ще має високу концентрацію біомаси, подають до мікрофільтраційної установки (МФ-6) з діаметром пор 0,2 мкм за допомогою перистальтичного насосу (Н-5). Тривалість фільтрації – 1 год. Відокремлена біомаса передається далі на виробництво пробіотичного препарату, а одержаний супернатант під тиском подається до реактору (Р-7) об'ємом 250 л.

##### *ТП 2.3. Нанофільтрація для відокремлення високомолекулярних сполук*

За допомогою перистальтичного насосу (Н-8) супернатант від ТП 2.2. подається на нанофільтраційну установку (НФ-9) з керамічним фільтром, що має діаметр пор в 200 Да. На фільтрах залишаються високомолекулярні сполуки, які

					<i>НУХТ БТЕК 02.01.01 КР ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Лист</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>		<i>Гвоздецька К.В.</i>			РОЗДІЛ 6 ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИІДЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ	<i>Лім.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Перевір.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>					93	4
<i>Реценз.</i>						<i>Кафедра БТМ</i>		
<i>Н. Контр.</i>								
<i>Затверд.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>						

в подальшому передаються на утилізацію, а одержаний пермеат далі під тиском потрапляє до реактору (Р-10) об'ємом 200 л.

*ТП 3. Іонообмінна обробка пермеату, що містить молочну кислоту, для видалення двовалентних катіонів*

За допомогою перистальтичного насосу (Н-11) з реактора (Р-10) пермеат без твердих домішок подається на іонообмінну колонку (К-12), до якої попередньо було внесено 10 л катіонообмінної смоли Purolite S950 за допомогою об'ємного дозатора (Д-13). Встановлюється швидкість нанесення 15 л/год. Тривалість обробки – 12 годин. На смолі при нанесенні залишається більшість двовалентних катіонів, що потім негативно можуть впливати на очистку молочної кислоти під час електродіалізу. В одержаному розчині, що виходить з колонки, залишається молочна кислота яка під тиском потрапляє до реактору (Р-14) об'ємом 200 л. Використана смола піддається регенерації та використовується щонайменше ще 2 рази (тобто, вивантаження колонки не відбувається), перед тим як її передають на утилізацію.

*ТП 4. Одержання вільної молочної кислоти шляхом двохстадійного електродіалізу*

*ТП 4.1. Монополярний електродіаліз для видалення вільних іонів натрію та хлориду*

За допомогою перистальтичного насосу (Н-15) розчин, що позбавлено двовалентних катіонів подається до електродіалізної установки (ЕД-16), що складається з монополярної та біполярної мембрани. На цій стадії розчин проходить монополярну мембрану, яка видаляє вільні іони натрію та хлориду у вигляді рідкого концентрату, що накопичується у відповідній камері. Тривалість фільтрування крізь перш мембрану становить 3 год. Далі, під тиском, розчин, з якого було вилучено іони хлориду та натрію потрапляє на наступну мембрану (див. стадію ТП 4.2).

#### *ТП 4.2. Біполярний електродіаліз для одержання вільної молочної*

Далі, рідкий потік проходить крізь біокулярну мембрану, яка розщеплює молекулу води до  $H^+$  та  $OH^-$ . З лактатом натрію зв'язується додатковий протон водню, з чого утворюється вільна молочна кислота, а гідроксильна група зв'язується з вивільненим натрієм, з чого утворюється гідроксид натрію у вигляді концентрату. Луг, по аналогії з хлоридом та натрієм, відводиться в окрему камеру та далі передається на утилізацію. З мембран виходить розчин, що містить неочищену вільну молочну кислоту, який під тиском потрапляє до реактору (P-17) на 150 л.

#### *ТП 5. Глибоке очищення молочної кислоти*

##### *ТП 5.1. Деколоризація розчину, що містить молочну кислоту*

Розчин з неочищеною вільною молочною кислотою за допомогою перистальтичного насосу (Н-18) подається до колонки (К-19), в яку попередньо було внесено смола Purolite MN-502 в об'ємі 0,8 л. Встановлюється швидкість нанесення 15 л/год. Тривалість обробки – 10 годин. Забарвлюючі сполуки зв'язуються зі смолою, а одержаний розчин з колонки має бути прозорим. Під тиском розчин потрапляє до реактору (P-20) об'ємом 150 л. Використана смола піддається регенерації та використовується щонайменше ще 2 рази (тобто, вивантаження колонки не відбувається), перед тим як її передають на утилізацію.

##### *ТП 5.2. Очистка молочної кислоти від залишкових катіонів на катіонообмінній смолі*

Розчин пропускають через наступну колонку (К-22), попередньо завантаженою катіонообмінною смолою RELITE EXC08 в об'ємі 1,5 л за допомогою перистальтичного насосу (Н-21). Встановлюється швидкість нанесення 15 л/год. Тривалість обробки – 10 годин. На смолі залишаються катіони, що ще були присутні, а з колонки виходить розчин молочної кислоти, який ще необхідно обробити на аніонній смолі для видалення в переважній більшості неорганічних кислот, які могли утворитися під час попередніх стадій очищення цільового продукту. Розчин під тиском потрапляє до реактору (P-23) об'ємом 150 л.

Використана смола піддається регенерації та використовується щонайменше ще 2 рази (тобто, вивантаження колонки не відбувається), перед тим як її передають на утилізацію.

### *ТП 5.3. Очистка молочної кислоти на аніонообмінній смолі*

Розчин пропускають через останню колонку (К-25), попередньо завантаженою аніонообмінною смолою Purolite A133S в об'ємі 0,8 л за допомогою перистальтичного насосу (Н-24). Встановлюється швидкість нанесення 10 л/год. Тривалість обробки – 10 годин. На смолі залишаються аніони, що ще були присутні, а з колонки виходить розчин очищеної молочної кислоти. Розчин під тиском потрапляє до реактору (Р-26) об'ємом 100 л. Використана смола піддається регенерації та використовується щонайменше ще 2 рази (тобто, вивантаження колонки не відбувається), перед тим як її передають на утилізацію.

### *ТП 6. Концентрування розчину молочної кислоти за допомогою вакуумного сушіння*

За допомогою відцентрового насосу (Н-27) розчин молочної кислоти подається до вакуум-випарної установки (ВВ-28) об'ємом заповнення 100 л. Встановлюється наступний режим концентрування: 55 °С, вакуум. Тривалість процесу 10 годин. Одержаний концентрат за допомогою перистальтичного насосу (Н-29) перекачують до збірника (З-30) для подальшого зберігання з метою одержання полімолочної кислоти.

## РОЗДІЛ 7

### ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОТРИМАННЯ ІН'ЄКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ПОЛІМОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ

#### 7.1. Обґрунтування вибору форми та упаковки ін'єкційного медичного засобу на основі полімолочної кислоти

Ін'єкційні препарати на основі полі-L-молочної кислоти (PLLA) належать до класу біодеградованих полімерних імплантатів пролонгованої дії, які застосовуються для стимуляції неколагенезу, відновлення об'єму м'яких тканин і корекції вікових змін. Найвідомішим комерційним представником цієї групи є препарат Sculptra® (Galderma, Франція), який містить полі-L-молочну кислоту як активний компонент, а також допоміжні речовини – манітол і натрієву сіль карбоксиметилцелюлози.

Препарат випускається у вигляді стерильного ліофілізованого порошку для приготування ін'єкційної суспензії. Така форма була обрана з огляду на фізико-хімічні властивості діючої речовини та особливості її фармакокінетики.

Полі-L-молочна кислота є гідрофобним, термолабільним полімером, що у водному середовищі поступово гідролізується до молочної кислоти. Утримання PLLA у розчині протягом тривалого часу може призвести до часткової деполімеризації та втрати біоактивних властивостей. Саме тому стабільна тверда форма зберігає полімер у неактивному стані до моменту приготування суспензії без застосування консервантів ([https://www.galderma.com/au/sites/default/files/Sculptra%20IFU\\_Aug21.pdf](https://www.galderma.com/au/sites/default/files/Sculptra%20IFU_Aug21.pdf)).

Перед введенням порошок ресуспендують у стерильній воді для ін'єкцій або у 0,9 % розчині натрію хлориду. У результаті утворюється стерильна суспензія мікрочастинок PLLA діаметром 40–63 мкм. Ці мікрочастинки рівномірно розподіляються в дермі після ін'єкції та поступово стимулюють синтез колагену шляхом помірною запального процесу з активацією фібробластів

					<i>НУХТ БТЕК 02.01.01 КР ПЗ</i>			
<i>Змн.</i>	<i>Лист</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>		<i>Гвоздецька К.В.</i>			<i>РОЗДІЛ 7 ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИДЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ</i>	<i>Літ.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Перевір.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>					97	19
<i>Реценз.</i>						<i>Кафедра БТМ</i>		
<i>Н. Контр.</i>								
<i>Затверд.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>						

[https://www.galderma.com/au/sites/default/files/Sculptra%20IFU\\_Aug21.pdf](https://www.galderma.com/au/sites/default/files/Sculptra%20IFU_Aug21.pdf)).

Форма ліофілізованого порошку забезпечує:

- Високу стабільність під час зберігання без води, кисню та світла.
- Контрольоване вивільнення активної речовини після відновлення.
- Зручність транспортування та тривалий термін придатності (до 24 місяців).
- Можливість стерильного фасування без необхідності постстерилізації, яка може зруйнувати полімер.

Типовий склад ліофілізованого порошку на основі полі-L-молочної кислоти (на прикладі Sculptra®) ([https://www.galderma.com/au/sites/default/files/Sculptra%20IFU\\_Aug21.pdf](https://www.galderma.com/au/sites/default/files/Sculptra%20IFU_Aug21.pdf)):

- Полі-L-молочна кислота – 150 мг
- Манітол – 127,5 мг
- Натрію карбоксиметилцелюлоза – 90 мг

Манітол виступає кріопротектором і стабілізатором структури порошку під час ліофілізації, а карбоксиметилцелюлоза натрію забезпечує в'язкість суспензії після ресуспендування, запобігаючи осіданню частинок і полегшуючи рівномірне введення

[https://www.galderma.com/au/sites/default/files/Sculptra%20IFU\\_Aug21.pdf](https://www.galderma.com/au/sites/default/files/Sculptra%20IFU_Aug21.pdf)).

Полімерні ін'єкційні препарати мають високі вимоги до герметичності та хімічної інертності первинної упаковки. Для ліофілізованих препаратів застосовується:

Первинна упаковка – скляний флакон з боросилікатного скла типу I (відповідно до Європейської фармакопеї, розділ 3.2.1). Це скло має високу гідролітичну стійкість, не виділяє лужних іонів у розчин, не взаємодіє з полімером (<https://www.biomed.co.th/english/downloads/EP7-3.2.1-Glass%20containers-for-pharmaceutical-use.pdf>).



Рис.7.1. Флакони з борсилікатного скла (<https://podorozhnyk.ua/flakon-iz-trubchatogo-borsilikatnogo-skla-10-ml-in-yek/>)

Флакони герметично закупорюються бутиловим або бромбутиловим корком, який витримує стерилізацію і забезпечує повну герметичність (Sacha, Saffell-Clemmer, Abram, & Akers, 2010).



Рис.7.2. Бромбутилові корки (<https://ru.xiangyiintl.com/product-bromobutyl-rubber-stopper.html>)

Зверху корок фіксується алюмінієвим обтискним ковпачком з пластиковим елементом типу “flip-off”, який дозволяє легко відкрити флакон без порушення стерильності (<https://www.emapharma.com/blog/crimp-caps-a-complete-guide-for-pharmaceutical-vial-closures>).



Рис.7.3. Пластиково-алюмінієві ковпачки типу “flip-off”

(<https://taixingjack.en.made-in-china.com/product/NdgGutfOYhRn/China-Aluminum->

[Plastic-Combination-Flip-off-Crimp-Vial-Cap.html](https://nanosize.ir/product/flip-cap-aluminum-seals/); <https://nanosize.ir/product/flip-cap-aluminum-seals/>)

Вторинна упаковка – картонна коробка, що містить інструкцію, маркування та, залежно від фасування, один або декілька флаконів. Така упаковка забезпечує захист від механічних пошкоджень і світлочутливості.



*Рис.7.4.* Кінцевий вигляд готового ін'єкційного препарату на прикладі Sculptra (<https://jolifill.de/en/collections/sculptra>)

## **7.2. Обґрунтування технологічних особливостей одержання ін'єкційного медичного засобу на основі полімолочної кислоти**

Виробництво ін'єкційних препаратів на основі полімерів здійснюється в умовах чистих приміщень класу А у зоні операцій і класу В у зоні обслуговування, відповідно до вимог GMP (Good Manufacturing Practice) ([https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf)).

1. Підготовка розчину полімеру – проводиться в асептичних умовах із використанням очищеної або води для ін'єкцій.
2. Додавання стабілізаторів (манітол, натрію КМЦ) – забезпечує однорідність суміші.
3. Фільтрація через мембранні фільтри 0,22 мкм для стерилізації розчину перед розливом.
4. Асептичний розлив у стерильні флакони під ламінарним потоком класу А.
5. Ліофілізація (сублімаційне висушування) у вакуумі (до  $10^{-3}$  мбар), що дозволяє видалити вологу без нагрівання і запобігти термодеструкції полімеру.

## 6. Герметичне закупорювання флаконів у стерильних умовах.

Подальша стерилізація готового порошку не допускається, оскільки термічний вплив призводить до деструкції полімерних ланцюгів PLLA (Vašíček, Lenfeld, & Věhálek, 2023). Тому забезпечення стерильності досягається виключно асептичним виробництвом та фільтрацією компонентів перед ліофілізацією.

Готовий препарат зберігають при температурі не вище 25 °C у сухому місці, захищеному від світла. Перед застосуванням вміст флакону відновлюють у 5 мл стерильної води для ін'єкцій та ретельно перемішують до отримання однорідної суспензії

([https://www.galderma.com/au/sites/default/files/Sculptra%20IFU\\_Aug21.pdf](https://www.galderma.com/au/sites/default/files/Sculptra%20IFU_Aug21.pdf)).

Вибір ліофілізованої порошкової форми для препарату на основі полі-L-молочної кислоти є науково обґрунтованим і технологічно доцільним рішенням. Така форма (Cheng et al., 2025):

- забезпечує високу стабільність та стерильність полімеру;
- унеможливорює деградацію під час зберігання;
- дозволяє приготувати суспензію безпосередньо перед введенням;
- відповідає вимогам фармакопейних стандартів до парентеральних препаратів.

Отже, обрана технологічна форма відповідає сучасним вимогам фармацевтичного виробництва, гарантує якість, безпечність і ефективність ін'єкційного препарату на основі полі-L-молочної кислоти.

Вихідною сировиною для синтезу полі-L-молочної кислоти (PLLA) є очищений концентрований розчин L-молочної кислоти, одержаний у процесі ферментації та наступного очищення. У нашому випадку вихідний концентрат становить 38,88 л, що містить 13,245 кг молочної кислоти (чистота не нижче 99 %). Такий концентрат відповідає вимогам фармакопейного стандарту для медичного застосування (<http://uspbpep.com/ep60/lactic%20acid%200458e.pdf>).

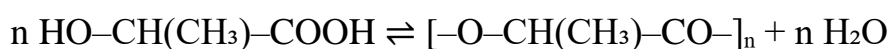
### 1. Стадія попереднього зневоднення (Maharana, Mohanty, & Negi, 2009)

Молочна кислота є мономером, який полімеризується лише після видалення води, оскільки процес поліконденсації є оборотним і чутливим до вологості.

На першому етапі концентрований розчин піддається вакуумному випаровуванню при температурі 130–150 °С у реакторі з мішалкою під тиском 50–100 мбар. Цей етап дозволяє знизити вміст води до <0,5 %. Для запобігання термічній деградації застосовують повільне нагрівання та інертну атмосферу азоту.

Отримана безводна молочна кислота переходить у олігомерну форму (олігомолочну кислоту), що є проміжним продуктом на шляху до полімеру.

Хімічна реакція (спрощено):



2. Стадія поліконденсації (Maharana, Mohanty, & Negi, 2009)

Основна полімеризація відбувається шляхом термополіконденсації в умовах глибокого вакууму ( $\leq 1$  мбар) при температурі 180–210 °С.

Процес триває 10–15 годин, у ході чого мономери конденсуються у високомолекулярні ланцюги полі-L-молочної кислоти. Для ініціювання реакції додають каталізатор – оксид олова (II) (SnO) або лактат олова, у концентрації не вище 0,05 % від маси мономеру, що допускається фармакопейними нормами для біосумісних полімерів.

Видалення парів води, які утворюються при реакції, забезпечується поступовим зниженням тиску та інертним продуванням азотом, що сприяє зростанню середньої молекулярної маси полімеру ( $M_w \approx 100\,000\text{--}150\,000$  г/моль).

У результаті утворюється в'язка маса полі-L-молочної кислоти із залишковою вологістю не більше 0,05 %.

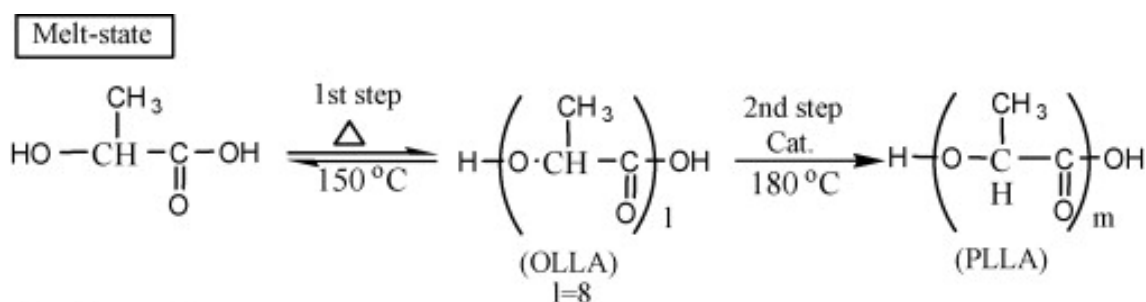


Рис. 7.5. Поліконденсація молочної кислоти до полімолочної кислоти (Maharana, Mohanty, & Negi, 2009)

З 13,245 кг молочної кислоти ( $M_w$  90,08 г/моль) теоретично можна одержати  $\approx$  6,62 кг полі-L-молочної кислоти (враховуючи втрати на випаровування води та каталітичні залишки).

Отриманий полімер тестують за показниками (Garlotta, 2001; ):

- середньої молекулярної маси (гель-проникаюча хроматографія);
- залишкового вмісту мономеру ( $<0,1$  %);
- оптичної чистоти (спектрополяриметрія);
- відсутності важких металів ( $<10$  ppm Sn).

## 5. Інтеграція у виробництво ін'єкційного препарату

Після очищення гранули полі-L-молочної кислоти подаються на етап диспергування у допоміжних компонентах (манітол, натрій КМЦ) для отримання суспензії перед ліофілізацією.

Процес включає:

- Диспергування полімеру у розчині натрію карбоксиметилцелюлози.
- Додавання манітолу для стабілізації та подальшої кристалізації.
- Фільтрацію суспензії через стерильні фільтри (0,22 мкм).
- Розлив у стерильні флакони та ліофілізацію, як описано в попередньому розділі.

Тож, полімер, синтезований шляхом термopolіконденсації очищеної L-молочної кислоти, є ключовим структурним елементом активної речовини препарату. Його біосумісність, біодеградабельність і контрольована молекулярна маса забезпечують стабільну пролонговану дію препарату після ін'єкції.

## **7.3. Матеріальний розрахунок на серію виробництва ін'єкційного медичного засобу на основі полімолочної кислоти**

Вихідні дані, що використано для розрахунків

- Вхідна молочна кислота (на ТП-3): 13,245 кг = 13 245 000 мг.
- Вихід ПЛА після ТП-3: 6,620 кг = 6 620 000 мг.
- Манітол (ТП-4.1): 11,250 кг = 11 250 000 мг.
- СМС (стабілізатор, додано в ТП-3.3): 7,940 кг = 7 940 000 мг.

- SnO (оксид олова, каталізатор): 7 e = 7 000 мг.
- Етилацетат: 40 л  $\approx$  36,080 кг = 36 080 000 мг.
- Вода для ін'єкцій (ТП-4.1): 100 л = 100 000 г = 100 000 000 мг.
- Кількість флаконів у серії: 88 266 шт.
- Маса ліофілізату на флакон: 367,5 мг  $\approx$  загальна потреба 32 437 755 мг.

Таблиця 7.1.

**Матеріальний баланс на серії виробництва ін'єкцій медичного  
призначення на основі полімолочної кислоти**

Надійшло — Назва сировини	Кількість, мг	Використано — Назва сировини	Кількість, мг
<b>ТП 3.1. Упарювання концентрату молочної кислоти</b>			
Концентрат молочної кислоти (всього)	13 245 000	Упарений концентрат (перед полімеризацією)	13 178 775
Вода, випарована	—	Видалено води (прибл.)	66 225
<b>Втрати (0,5 %)</b>	—	<b>66 225</b>	
<b>Всього:</b>	<b>13 245 000</b>	<b>13 245 000</b>	
<b>ТП 3.2. Полімеризація олігомолочної кислоти</b>			
Упарений концентрат молочної кислоти	13 178 775	Витрати на полімеризацію (реакційний вихід у ПЛА)	6 620 000
Каталізатор SnO (додано)	7 000	SnO (у полімері)	6 965
		Вода/леткі продукти, видалено (парові)	6 558 810
<b>Втрати (0,5 %)</b>	—	<b>65 894</b>	
<b>Всього:</b>	<b>13 185 775</b>	<b>13 185 775</b>	
<b>ТП 3.3. Розчинення ПЛА в етилацетаті</b>			
ПЛА (після полімеризації)	6 620 000	ПЛА у розчині	6 586 900
Етилацетат (40 л)	36 080 000	Етилацетат у процесі	36 080 000
СМС (додано як стабілізатор)	7 940 000	СМС додано у розчин	7 900 300
<b>Втрати (0,5 %)</b>	—	<b>33 100 (ПЛА) + 39 700 (СМС)</b>	
<b>Всього:</b>	<b>50 640 000</b>	<b>50 640 000</b>	
<b>ТП 3.4. Ультразвукове диспергування ПЛА</b>			
Розчин ПЛА + СМС + етилацетат	50 640 000	Диспергований розчин	50 306 900
<b>Втрати (0,5 %)</b>	—	<b>333 100</b>	
<b>Всього:</b>	<b>50 640 000</b>	<b>50 640 000</b>	

Закінчення табл.7.1.

<b>ТП 3.5. Сушіння наногранул ПЛА (вакуум шафа)</b>			
Диспергований розчин	50 306 900	Сухі наногранули ПЛА (в сумі з СМС)	6 586 900
		Видалено етилацетат (сушіння)	36 080 000
<b>Втрати (0,5 %)</b>	—	<b>251 535</b>	
<b>Всього:</b>	<b>50 306 900</b>	<b>50 306 900</b>	
<b>ТП 4.1. Розчинення компонентних складових ін'єкційного препарату</b>			
Сухі наногранули (ПЛА після ТП3.5)	6 586 900	ПЛА у рецептурі (після втрат)	6 586 900
Манітол	11 250 000	Манітол (після 0,5 % втрат)	11 193 750
СМС (залишок)	7 900 300	СМС у рецептурі	7 900 300
SnO (залишок у полімері)	6 965	SnO у матеріалі	6 965
Вода для ін'єкцій	100 000 000	Вода у розчині (перед ліофілізацією)	99 500 000
<b>Всього (сухі компоненти у рецептурі)</b>	<b>25 687 915 мг</b>	<b>Всього (використано)</b>	<b>25 687 915 мг</b>
<b>ТП 6. Наповнення та закупорювання флаконів</b>			
Флакони	69 900 шт. (25 687 915/367,5)	Флаконів після втрат (на контроль якості)	69 550 шт
<b>Втрати (0,5 %)</b>	—	<b>350 шт</b>	
<b>Всього:</b>	<b>69 900 шт.</b>	<b>69 900 шт.</b>	

#### 7.4. Специфікація обладнання

Специфікацію обладнання, зображеного на апаратурній схемі (див. графічна частина), наведено у табл. 7.2.

Таблиця 7.2.

#### Специфікація обладнання на виробництво ін'єкційного препарату на основі полімолочної кислоти

Позиція	Найменування	Кількість	Технічна характеристика
1	2	3	4
ПЗ – 1	Повітрязабірник	1	Повітрязабірник виконаний з нержавіючої сталі та оснащений металевою сіткою.
Ф-2	Фільтр грубої очистки повітря	1	Фільтр попереднього очищення класу EU/G4. Здатен утримувати від 200 до 400 г забруднень на квадратний метр площі фільтра <sup>1</sup>

Продовження табл.7.2.

В-3	Вентилятор	1	Канальний відцентровий вентилятор Вентс ВКМ 315 ЕС. Продуктивність 1370 м <sup>3</sup> /год. Працює в температурному діапазоні -25°С до +60°С <sup>2</sup>
К-4	Електрокалорифер	1	Електрокалорифер Турбовент ЭКК 400-12. Продуктивність 900 м <sup>3</sup> /год. Габарити (мм): 720x450x400 <sup>3</sup>
П-5	Парозволожувач	1	Канальний парозволожувач МНДМ-6D. Продуктивність 0,5-6 кг води/год. Габарити (мм): 620x240x260 <sup>4</sup>
Ф-6	Фільтр тонкої очистки повітря	1	Повітряний фільтр тонкої очистки F9. Кількість карманів – 8 шт. Габарити (мм): 892x287 <sup>5</sup>
Ф-7	Фільтр надтонкої очистки	1	Фільтр надтонкої очистки TNBSU122061070. Клас чистоти U16. Продуктивність 1205 м <sup>3</sup> /год. Габарити (мм): 1220x610x70 <sup>6</sup>
З-8 З-13 З-16 З-19 З-22	Збірник для води	5	Збірник сталевий об'ємом 150 л VJR150S. Сталь типу 304/316L. Оснащений подвійною сорочкою та мішалкою (максимальна швидкість – 150 об/хв). Габарити не наведено <sup>7</sup>
Д-9 Д-33 Д-41	Дозатор рідинний	3	Автоматичний рідинний дозатор Trinitі UPK-L72. Продуктивність до 72 л/хв. Похибка: ≤10 г <sup>8</sup>
Н-10 Н-14 Н-17 Н-20 Н-23 Н-25 Н-35 Н-37 Н-39	Насос перистальтичний	9	Перистальтичний насос-дозатор. Продуктивність до 3,3 л/хв (198 л/год). Дуже високоточний <sup>9</sup>
Ф-11	Піщаний фільтр	1	Піщаний фільтр SC-10-5. Сталевий корпус. Продуктивність 4 л/хв. Габарити (мм): 554x265 <sup>10</sup>
ЗО-12 ЗО-15	Зворотній осмос	2	Зворотній осмос OSFIL-250. Продуктивність – 250 л/год. Ступінь видалення солей з очищеної води - до 99,7%. Габарити (мм): 560x1500 <sup>11</sup>
Д-18	Дистиляційна установка	1	Дистиляційна установка MDS-100CE. Продуктивність 30-200 л/год. Матеріал корпусу SS316L. Габарити не наведено <sup>12</sup>

Продовження табл.7.2.

М-21 М-45	Мікрофільтраційна установка	2	Мікрофільтраційна установка з керамічними фільтрами TUF. Продуктивність – 200 л/год. Габарити не наведено <sup>13</sup>
3-24	Збірник для зберігання концентрату молочної кислоти	1	Реактор LSR-50L. Номінальний об'єм – 50 л. Виконаний зі сталі нержавіючої 316 типу. Оснащений сорочкою та мішалкою. Габаритні розміри (мм): 580x580x2100 <sup>14</sup>
ВУ-26	Вакуум-випарна установка	1	Вакуум-випарна установка модель LIUXIAN 100L. Габарити (мм): 820x920x1400 <sup>15</sup>
Н-27 Н-29 Н-31	Перистальтичний насос	3	Перистальтичний насос-дозатор. Продуктивність до 0,8 л/хв (48 л/год). Дуже високоточний <sup>9</sup>
3-28	Збірник об'ємом 20 л	1	Реактор LSR-20L. Номінальний об'єм – 20 л. Виконаний зі сталі нержавіючої 316 типу. Оснащений сорочкою та мішалкою. Габаритні розміри (мм): 500x500x1850 <sup>16</sup>
ВУ-30	Вакуум-випарна установка	1	Вакуум-випарна установка модель LIUXIAN 50L. Габарити не наведено <sup>15</sup>
3-32 3-38	Збірник об'ємом 100 л	2	Реактор LSR-100L. Номінальний об'єм – 100 л. Виконаний зі сталі нержавіючої 316 типу. Оснащений сорочкою та мішалкою. Габаритні розміри (мм): 690x690x2350 <sup>17</sup>
Д-34 Д-43	Дозатор ваговий	2	Ваговий дозатор ФС-75+. Діапазон зважування від 0,15 до 50 кг. Похибка в 1%. Габарити (мм): 1160x230x2725 <sup>18</sup>
УД-36	Промисловий ультразвуковий дезінтегратор	1	Промисловий ультразвуковий дезінтегратор Н-УН20-3000. Об'єм обробки – 50 л/год. Габарити не наведено <sup>19</sup>
ВС-40	Вакуум-сушильна шафа	1	Шафа сушильна вакуумна СВ-50. Габарити (мм): 550x656x777. Розмір полиці (мм): 341x410x36 <sup>20</sup>

## Закінчення табл.7.2.

3-42 3-46	Збірник об'ємом 200 л	2	Реактор LSR-200L. Номінальний об'єм – 200 л. Виконаний зі сталі нержавіючої 316 типу. Оснащений сорочкою та мішалкою. Габаритні розміри (мм): 950x950x2250 <sup>21</sup>
Н-44 Н-47	Перистальтичний насос	2	Перистальтичний насос-дозатор. Продуктивність до 5,5 л/хв (330 л/год). Дуже високоточний <sup>22</sup>
ЛШ-48	Ліофільна шафа	1	Ліофілізатор Lyorgo-10. Об'єм завантаження – 200 л. Габарити (мм): 6000x1750x3800 <sup>23</sup>
МСА-49	Мийно-стерилізаційна установка флаконів	1	Мийно-стерилізаційна установка флаконів РФ. Продуктивність 16000 флаконів/год. Габарити (мм): 9100x2200x2450 <sup>24</sup>
МСС-50	Мийно-стерилізаційна установка гумових пробок	1	Мийно-стерилізаційна установка флаконів SED. Продуктивність 1000-120000 пробок/год. Габарити (мм): 3200x2000x2000 <sup>25</sup>
АНЗ-51	Автоматизована наповнювальна-закупорювальна лінія	1	Автоматизована наповнювальна-закупорювальна лінія MARYA. Продуктивність до 30000 флаконів/год. Похибка менше 1%. Габарити не наведено <sup>26</sup>
Е-52	Етикувальна машина	1	Етикувальна машина SENSITIVE 200. Продуктивність – 200 флаконів/хв (12000 флаконів/год). Габарити не наведено <sup>27</sup>
П-53	Автоматизована картонажна машина	1	Автоматизована картонажна машина (модель не вказано). Продуктивність 130 флаконів/хв (7800 флаконів/год). Габарити не наведено <sup>28</sup>
АГУ-54	Картонажна машина	1	Картонажна машина НУ-260. Продуктивність 60 коробок/хв. Габарити (мм): 6530x9022x5011 <sup>29</sup>

Примітка: 1 - <https://premium-color.com.ua/ua/p263517275-filtr-predvaritelnoj-ochistki.html>, 2 - [https://expotorg.com.ua/catalog/ventilyatsiya/vytyazhnye-ventilyatory/kanalnyy-tsentrobezhnnyy-ventilyator-vents-vkm-315-es/?gad\\_source=1&gad\\_campaignid=1615922593&gbraid=0AAAAADp1GBzR8ruWcxX9TzuSxp5BtzFQF&gclid=CjwKCAjwxrLHBhA2EiwAu9EdM1KlqPkAsoCbk0LLVmtNudpC1f9ocLseKwKoeTeGZX8o8DUfvjDV MxoCKv4QAvD\\_BwE](https://expotorg.com.ua/catalog/ventilyatsiya/vytyazhnye-ventilyatory/kanalnyy-tsentrobezhnnyy-ventilyator-vents-vkm-315-es/?gad_source=1&gad_campaignid=1615922593&gbraid=0AAAAADp1GBzR8ruWcxX9TzuSxp5BtzFQF&gclid=CjwKCAjwxrLHBhA2EiwAu9EdM1KlqPkAsoCbk0LLVmtNudpC1f9ocLseKwKoeTeGZX8o8DUfvjDV MxoCKv4QAvD_BwE), 3 - [https://prom.ua/p1499962523-nagrevatel-elektricheskij-kruglyj.html?utm\\_source=google\\_product&utm\\_medium=cpc&utm\\_content=pla&utm\\_campaign=KT\\_cpc\\_1\\_5](https://prom.ua/p1499962523-nagrevatel-elektricheskij-kruglyj.html?utm_source=google_product&utm_medium=cpc&utm_content=pla&utm_campaign=KT_cpc_1_5)

<https://shop.alterair.ua/ru/product/pocket-filter-f-class/>, 6 - [https://ru.made-in-china.com/co\\_thenow-filter/product\\_Mini-Pleat-ULPA-Filter-Panels-U15-U16-U17-for-Cleanrooms\\_ensoyrrsg.html](https://ru.made-in-china.com/co_thenow-filter/product_Mini-Pleat-ULPA-Filter-Panels-U15-U16-U17-for-Cleanrooms_ensoyrrsg.html), 7 - [https://ru.made-in-china.com/co\\_thenow-filter/product\\_Mini-Pleat-ULPA-Filter-Panels-U15-U16-U17-for-Cleanrooms\\_ensoyrrsg.html](https://ru.made-in-china.com/co_thenow-filter/product_Mini-Pleat-ULPA-Filter-Panels-U15-U16-U17-for-Cleanrooms_ensoyrrsg.html), 8 - <https://prom.ua/ua/p2772536715-dozator-dlya-razliva.html>, 9 - <https://agro-teh.com.ua/ua/p559837858-peristalticheskij-nasos-dozator.html?srsId=AfmBOorQZwyEEtuEOZgxgEgkqp8SF8rtVeHLU1Uiv53nI-p4BKV50GrH7>, 10 - [https://prom.ua/p451356268-filtr-mehanicheckij-vysokoj.html?utm\\_source=google\\_product&utm\\_medium=cpc&utm\\_content=pla&utm\\_campaign=KT\\_cpc\\_1\\_5297199152&gad\\_source=1&gad\\_campaignid=20983226771&gbraid=0AAAAADBxJSWxqcpK1XA4d05Ogc](https://prom.ua/p451356268-filtr-mehanicheckij-vysokoj.html?utm_source=google_product&utm_medium=cpc&utm_content=pla&utm_campaign=KT_cpc_1_5297199152&gad_source=1&gad_campaignid=20983226771&gbraid=0AAAAADBxJSWxqcpK1XA4d05Ogc) vH0ZGEi&gclid=CjwKCAjwXrLHBhA2EiwAu9EdM62tVwNZJRYseKyfjD8I9NRxYPvk6G0dPfvNtF0Sm5P P3jUUY-t5thoCffkQAvD\_BwE, 11 - <https://osmosfilter.com.ua/ua/p1274629446-obratnyj-osmos-osfil.html>, 12 - <https://distillation.en.made-in-china.com/product/dwaJsCePMDch/China-30-200L-H-New-Stainless-Steel-Wiped-Film-Distillation-with-UL-Certifited-Gear-Pump-Feeding-Design.html>, 13 - <https://qingdaorunyuan.en.made-in-china.com/product/VnURbXFLICWd/China-200L-H-Tubular-Membrane-UF-Ultrafiltration-Cutting-Fluid-Reduction-Concentrator-Treatment.html>, 14 - <https://www.laboao.com/products/stainless-steel-reactor/50l-double-layer-jacketed-stainless-steel-reactor>, 15 - [https://www.alibaba.com/product-detail/100L-200L-300L-500L-1T-2T\\_1601416838294.html](https://www.alibaba.com/product-detail/100L-200L-300L-500L-1T-2T_1601416838294.html), 16 - <https://www.laboao.com/products/stainless-steel-reactor/20l-double-layer-stainless-steel-chemical-reactor>, 17 - <https://www.laboao.com/products/stainless-steel-reactor/100l-large-industrial-jacketed-stainless-steel-reactor>, 18 - [https://tmagro.com.ua/ua/p1345417342-vesovoj-dozator.html?source=merchant\\_center&utm\\_source=google&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=T2\\_Lead\\_PM\\_210525&utm\\_term=|&utm\\_device=c&gad\\_source=1&gad\\_campaignid=22736779606&gbraid=0AAAAA\\_pKBCAnuzCKVkeazgfeNPKggQgN&gclid=CjwKCAjwXrLHBhA2EiwAu9EdMxyJvb6nhpM06gPgQ2KjG7nxpHhgCcbH8XAvJV7HqiAB2L7n\\_t8KKhoCHIAQAvD\\_BwE](https://tmagro.com.ua/ua/p1345417342-vesovoj-dozator.html?source=merchant_center&utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=T2_Lead_PM_210525&utm_term=|&utm_device=c&gad_source=1&gad_campaignid=22736779606&gbraid=0AAAAA_pKBCAnuzCKVkeazgfeNPKggQgN&gclid=CjwKCAjwXrLHBhA2EiwAu9EdMxyJvb6nhpM06gPgQ2KjG7nxpHhgCcbH8XAvJV7HqiAB2L7n_t8KKhoCHIAQAvD_BwE), 19 - <https://hanspire.en.made-in-china.com/product/qJiRZxDHYjhm/China-Industrial-Ultrasonic-Disperser-industrial-Ultra-Dispersion-Sonicator-50L-500L-.html>, 20 - <https://uoslab.com/sushyline-obladnannia/vakuumni-shafy/vakuumnyj-sushilnyj-shkaf-sv-50>, 21 - <https://www.laboao.com/products/stainless-steel-reactor/200l-double-layer-stainless-steel-industrial-chemical-reactor>, 22 - <https://agro-teh.com.ua/ua/p559838869-peristalticheskij-nasos-dozator.html?srsId=AfmBOoq-DNtutsuij7E3b0YwFsz8hbazBjUXM9-Pgw1VY4CPNExehSas>, 23 - <https://lyomacb19.en.made-in-china.com/product/SZTtOGHYyfAe/China-200-Liters-Industrial-Freeze-Dryer-Lyophilizers-Sterile-Lyophilization-SIP-CIP.html>, 24 - <https://pharmach.en.made-in-china.com/product/MjznXQmxsBcU/China-Automatic-Vial-Washing-Sterilization-Filling-Stopering-Machine.html>, 25 - <https://www.sedmachinery.com/injectable-equipments/the-aluminum-rubber-stoppers-washing-machine.html>, 26 - [https://www.marya.com.cn/product/Auger-Powder-Filling-Machine-170.html?gad\\_source=1&gad\\_campaignid=19710818873&gbraid=0AAAAACynxBK4iWvLgxVyMP2VH9Xmy8fHN&gclid=CjwKCAjwXrLHBhA2EiwAu9EdMyWRPrKguziySWAVkriOhQol6ekH8-0anMxFtS3QixKckKUANVuo\\_BoCYNwQAvD\\_BwE](https://www.marya.com.cn/product/Auger-Powder-Filling-Machine-170.html?gad_source=1&gad_campaignid=19710818873&gbraid=0AAAAACynxBK4iWvLgxVyMP2VH9Xmy8fHN&gclid=CjwKCAjwXrLHBhA2EiwAu9EdMyWRPrKguziySWAVkriOhQol6ekH8-0anMxFtS3QixKckKUANVuo_BoCYNwQAvD_BwE), 27 - <https://ima.it/pharma/machine/sensitive-200/>, 28 - [https://www.micmachinery.com/vial-packing-machine-16838768897890408.html?\\_gl=1\\*\\_g22k1u\\*\\_up\\*\\_MQ..\\*\\_gs\\*\\_MQ..&gclid=CjwKCAjwXrLHBhA2EiwAu9EdM2s0WY6fpWrKDKNx96rxEqyz4fQR5yDXVHh9IIPVQpQazuccEl6GJBoCDckQAvD\\_BwE&gbraid=0AAAAABp8bGRIDMfwF-DxxSQYFBqaJlyXD](https://www.micmachinery.com/vial-packing-machine-16838768897890408.html?_gl=1*_g22k1u*_up*_MQ..*_gs*_MQ..&gclid=CjwKCAjwXrLHBhA2EiwAu9EdM2s0WY6fpWrKDKNx96rxEqyz4fQR5yDXVHh9IIPVQpQazuccEl6GJBoCDckQAvD_BwE&gbraid=0AAAAABp8bGRIDMfwF-DxxSQYFBqaJlyXD), 29 - [https://ru.kechuangpack.com/pro\\_detail/48.html](https://ru.kechuangpack.com/pro_detail/48.html)

## **7.5. Опис технологічного процесу**

### *ДР 1. Підготовка вентиляційного повітря*

#### *ДР 1.1. Забір атмосферного повітря*

Подача повітря здійснюється через повітрозабірник (ПЗ-1), розміщений на висоті близько 15 м від рівня даху виробничого приміщення. Таке розташування дозволяє мінімізувати потрапляння пилу та мікробіологічних домішок у систему.

#### *ДР 1.2. Перша стадія очищення повітря*

Отримане атмосферне повітря направляють на фільтр грубої очистки (Ф-2), який затримує частки розміром від 5 до 10 мкм. Після цього воно надходить у вентилятор (В-3), що забезпечує необхідний тиск у системі. Далі потік проходить через електрокалорифер (К-4), де стабілізується температура у межах 20–25 °С. Для підтримання вологості на рівні 60% повітря обробляється у парозволожувачі (П-5).

#### *ДР 1.3. Друга стадія очищення повітря*

Після зволоження потік спрямовується на фільтр тонкої очистки (Ф-6), який затримує частинки розміром 0,1–0,3 мкм. Ефективність фільтрації на цьому етапі становить близько 99,97 %.

#### *ДР 1.4. Третя стадія очищення повітря*

Остаточне очищення відбувається на фільтрі надтонкої очистки типу ULPA (Ф-7). Рівень чистоти повітря після цієї стадії сягає 99,999995%. Таке повітря надходить у виробничі зони з класом чистоти А.

### *ДР 2. Підготовка води для ін'єкцій*

#### *ДР 2.1. Пом'якшення водопровідної води*

У збірник (З-8) через дозатор (Д-9) подають 2,5 л води. В окремій операції на технічних вагах відмірюють реагенти: 360 г натрій карбонату, 19,2 г кальцій гідроксиду та 2,4 г натрій ортофосфату. Після внесення речовин у воду суміш перемішують мішалкою протягом 10 хв, після чого залишають на 30 хв для утворення осаду.

### *ДР 2.2. Видалення осаду та знесолення*

Через пів години процес змішування повторюють (5 хв), аби підняти осад. Отриману суспензію за допомогою насоса (Н-10) подають на піщаний фільтр (Ф-11), де відділяються тверді домішки. Потім вода потрапляє до системи зворотного осмосу (З-12) для знесолення, що триває 30 хв. Очищена рідина збирається у резервуар (З-13).

### *ДР 2.3. Отримання очищеної води*

Із резервуара вода насосом (Н-14) подається у другу систему зворотного осмосу (З-15). Додаткова фільтрація триває близько 30 хв і дозволяє видалити залишкові домішки. Після цього очищена вода накопичується у збірнику (З-16).

### *ДР 2.4. Виробництво води для ін'єкцій*

Підготовлена вода подається насосом (Н-17) до дистиляційної установки (Д-18), де при температурі 100 °С протягом двох годин здійснюється дистиляція. Отриманий дистилят направляють у резервуар (З-19). Далі насос (Н-20) перекачує рідину на мікрофільтрацію (М-21), де за допомогою керамічних фільтрів із порами 0,22 мкм проводиться остаточне очищення (тривалість 10 хв). Готова вода для ін'єкцій зберігається у попередньо простерилізованому збірнику (З-22).

## *ТП 3. Приготування полімолочної кислоти*

### *ТП 3.1. Упарювання концентрату молочної кислоти*

Концентрований розчин молочної кислоти з попереднього збірника (З-24) за допомогою перистальтичного насосу (Н-25) подають до вакуум-випарної установки (ВУ-26) де волога випаровується до значення в 0,5% вологості. Для одержання однорідної маси у вакуум-випарній установці постійно працює мішалка на 150 об/хв, щоб одержання олігомолочна кислота не формувала окремі полімерні шматки, а була густою однорідною суспензією. Температура процесу – 130-150 °С, тиск становить 100 мбар, а тривалість - 10 годин. Одержана густа суспензія перистальтичним насосом (Н-27) подається до збірника (З-28), який підігрівається парою через сорочку до температури 60 °С для уникнення попередньої полімеризації при додаванні каталізатора.

### *ТП 3.2. Полімеризація олігомолочної кислоти до полімолочної кислоти*

До збірника (З-28) додають 7 г оксиду олова, попередньо зваженого на технічних вагах. Перемішують вміст збірника за допомогою мішалки та передають одержану суспензію за допомогою перистальтичного насосу (Н-29) до вакуум-випарної установки (ВУ-30). Для одержання однорідної маси у вакуум-випарній установці постійно працює мішалка на 150 об/хв, щоб одержання полімолочна кислота не формувала окремі полімерні шматки, а була густою однорідною суспензією. Температура процесу – 180-210 °С, тиск становить  $\leq 1$  мбар, а тривалість - 10 годин. Одержана густа суспензія перистальтичним насосом (Н-31) подається на металеві деко для охолодження та одержання полімеризованої маси. Вологість полімеру на цьому етапі становить 0,05%.

### *ТП 3.3. Розчинення полімолочної кислоти в етилацетаті*

Одержані пластини полімолочної кислоти з попередньої стадії переносять до збірника (З-32). За допомогою об'ємно-вагового дозатора (Д-33) доливають 40 л етилацетату для розчинення полімолочної кислоти. До розчину додають 7,94 кг натрію карбоксиметилцелюлози в якості стабілізатора, попередньо відваженого на ваговому дозаторі (Д-34). Такий крок необхіден для подальшого одержання мінімального розміру частинок полімолочної кислоти. Розчин передають на наступну стадію за допомогою перистальтичного насосу (Н-35) (Ruiz, Orozco, Hoyos, & Giraldo, 2022).

### *ТП 3.4. Ультразвукове диспергування полімолочної кислоти*

Одержаний розчин потрапляє до промислового ультразвукового дезінтегратора (УД-36). Встановлюється частота коливань в 30 кГц. Тривалість обробки близько 2 годин. Диспергований розчин подається до збірника (З-38) за допомогою перистальтичного насосу (Н-37) (Ruiz, Orozco, Hoyos, & Giraldo, 2022).

### *ТП 3.5. Сушіння наногранул полімолочної кислоти у вакуум-сушильній шафі*

Зі збірника розчин полімолочної кислоти за допомогою перистальтичного насосу (Н-39) виливаються на деко. Деко ставлять до вакуум-сушильної шафи (ВС-40) з об'ємом завантаження 100 л. Встановлюється температура сушіння – 40 °С,

для м'якого видалення залишків етилацетату та збереження форми часточок полімолочної кислоти. Тривалість сушіння – 5 годин. Розмір часточок полімолочної кислоти становить близько 0,1 мкм.

#### *ТП 4. Отримання ліофілізованої основи готового ін'єкційного препарату*

##### *ТП 4.1. Розчинення компонентних складових ін'єкційного препарату*

На ваговому дозаторі (Д-41) зважують 13,24 кг полімолочної кислоти від ТП 3.7 та 11,25 кг манітолу. Компоненти потрапляють до збірника (З-42), куди доливають 100 л води для ін'єкцій від ДР 2.4 за допомогою об'ємно-вагового дозатора (Д-43). Одержану суспензію подають на наступну стадію за допомогою перистальтичного насосу (Н-44).

##### *ТП 4.2. Холодна стерилізація основи готового ін'єкційного препарату*

Розчин з попередньої стадії проходить крізь мікрофільтраційну установку (М-45) з керамічними фільтрами, що мають діаметр пор в 0,22 мкм. Тривалість фільтрації - 1 год. Одержаний розчин подається до простерилізованого збірника (З-46).

##### *ТП 4.3. Одержання ліофілізованого порошку готового ін'єкційного препарату*

За допомогою перистальтичного насосу (Н-47) розчин з полімолочною кислотою розливається на деко. Деко ставляють в ліофілну шафу (ЛШ-48). Початкова температура становить -40 °С для заморожування води. Після цього, температура сушіння підіймається до -20 °С (первинне сушіння для випаровування води). Далі, температура підіймається до +20 °С для видалення залишкової вологи. Тривалість процесу – 24 години. Наприкінці одержується порошок з полімолочною кислотою та додатками високого ступеня очистки.

#### *ТП 5. Підготовка флаконів та пробок*

##### *ТП 5.1. Миття, сушіння та стерилізація флаконів*

Скляні флакони номінальним об'ємом 5 мл завантажують у мийно-стерилізаційну установку (МСА-49). До системи підведено дві лінії водопостачання — очищена вода (ДР 2.3) та вода для ін'єкцій (ДР 2.4), які

подаються насосами (Н-17, Н-23). Апарат оснащений автоматичною дозуючою системою. На початковому етапі проводиться промивання флаконів очищеною водою, після чого здійснюється ополіскування водою для ін'єкцій. Далі тара подається в сушильну секцію, де підтримується температура близько 100 °С. Після висушування флакони надходять у стерилізаційний блок, у якому температура сягає 315 °С. Повний цикл триває приблизно 6 годин. Після охолодження стерильна тара вивантажується у зону чистоти класу А, розкладається у продезінфіковану металеву ємність та передається на наступний етап — ТП 6.

#### *ТП 5.2. Миття, стерилізація та сушіння гумових пробок*

Гумові пробки завантажуються в апарат (МСС-50), який виконує послідовно три операції: промивання, стерилізацію та сушіння. Як і в попередньому процесі, подача очищеної води (ДР 2.3) і води для ін'єкцій (ДР 2.4) здійснюється насосами (Н-17, Н-23). Дозуюча система автоматично регулює об'єм подачі. Спочатку пробки промивають очищеною водою, потім ополіскують водою для ін'єкцій, залишаючи її у камері для попереднього прогрівання. Попередня стерилізація проводиться у водяній бані при 100 °С, після зливання води виконується основна стерилізація при 121 °С. Завершальний етап — сушіння при 70 °С. Загальна тривалість усіх операцій становить 6 годин. Стерильні пробки подаються до зони класу А, де розміщуються у продезінфіковану металеву тару й направляються до етапу ТП 6.

#### *ТП 6. Наповнення та закупорювання флаконів*

Стерильні флакони (з ТП 5.1) та пробки (з ТП 5.2), разом із готовим порошком від ТП 4.3, подаються на автоматизовану наповнювально-закупорювальну лінію АНЗ-51. подача ліофілізованого порошку відбувається встановленим в лінії ваговим дозатором. Об'єм завантаження кожного флакону — 367,5 мг. У бункер системи також завантажуються алюмінієві ковпачки. Продуктивність становить близько 30000 флаконів/год.

Конвеєр подає тару до дозатора, після чого вона заповнюється препаратом. Далі автомат виконує закупорювання — спочатку встановлюються гумові пробки,

потім флакони герметизуються алюмінієвими кришками. Готова продукція конвеєром переміщується на етикетувальну машину (Е-52) для подальшої обробки. Повний цикл наповнення триває 3 години, кількість готових одиниць — 69 550 шт.

### *ПМФ 7. Пакування, маркування та фасування готової продукції*

#### *ПМФ 7.1. Етикетування флаконів*

Закупорені флакони подаються на етикетувальне обладнання (Е-52) з продуктивністю 12000 шт/год. Машина автоматично розміщує флакони на конвеєрі, після чого наносить самоклеючу етикетку. На етикетці зазначаються основні відомості: назва препарату, концентрація активної речовини, номер серії, дата виробництва та термін придатності. Промарковані флакони вручну передаються на пакувальну машину (П-53). Етап триває 7 год, вихід — 69 550 шт.

#### *ПМФ 7.2. Первинне пакування*

З етикетувальної машини флакони надходять по конвеєру до пакувального автомата (П-53) із продуктивністю 10 коробок/хв. У процесі роботи обладнання формує набори по 2 флакони, розміщує їх у пластиковий тримач, додає інструкцію та упаковує у картонну коробку. Тривалість операції становить 12 годин, загальний вихід — 34 775 коробок.

#### *ПМФ 7.3. Групове пакування*

Коробки, отримані з етапу ПМФ 7.2, педеють конвеєром до апарату групової упаковки (АГУ-54), який групує коробки по 200 шт в одну групову тару. Кількість групових коробок становить 174 шт. Тривалість процесу – 10 хв. На зовнішню поверхню наноситься маркування із зазначенням серії та дати виготовлення. Після цього готова продукція відправляється на склад для зберігання при температурному режимі  $25 \pm 1$  °С.

## РОЗДІЛ 8 КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА

### 8.1. Контроль виробництва субстанції молочної кислоти у вигляді рідкого концентрату

Контроль якості готової субстанції молочної кислоти є критично важливим етапом у забезпеченні її відповідності встановленим технічним регламентам і вимогам фармакопей. Оскільки у цьому дослідженні розглядається саме кінцевий продукт – рідкий концентрат молочної кислоти, основна увага приділяється фізико-хімічним параметрам готової продукції, а також сучасним методам ідентифікації основної діючої речовини та супутніх домішок. Для цього доцільним є застосування комбінації традиційних аналітичних методів разом із високоточними інструментальними технологіями.

#### 8.1.1. Ідентифікація молочної кислоти та визначення домішок

Для підтвердження наявності молочної кислоти як діючої речовини у складі субстанції використовується високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ). Цей метод забезпечує високий рівень селективності та дозволяє підтвердити хімічну структуру речовини (Botthoulath, Dalmacio, & Elegado, 2024).

Методика аналізу (Botthoulath, Dalmacio, & Elegado, 2024):

Обладнання: хроматографічна система з рефрактометричним детектором Shodex SUGAR SH1011.

Колонка: Ні-Plcx H (300 × 8 мм).

Мобільна фаза: 0,005 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Температура колонки: 30 °С.

Швидкість потоку: 0,6 мл/хв.

Об'єм зразка: 20 мкл.

Час утримування молочної кислоти: 15 хв.

					<i>НУХТ БТЕК 02.01.01 КР ПЗ</i>		
<i>Змн.</i>	<i>Лист</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>			
<i>Розроб.</i>		<i>Гвоздецька К.В.</i>			<i>РОЗДІЛ 8 КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА</i>		
<i>Перевір.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>					
<i>Реценз.</i>							
<i>Н. Контр.</i>							
<i>Затверд.</i>		<i>Стабніков В.П.</i>					
					<i>Літ.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
						116	9
					<i>Кафедра БТМ</i>		

Підготовка зразка – концентрат розбавляють у 10 разів дистильованою водою, фільтрують через 0,22 мкм фільтр. Далі, наносять на хроматографічну колонку. Пік розбавленого зразка має відповідати піку молочної кислоти відповідної концентрації (34,06 г/л розбавленого зразка, сток – 340,66 г/л) відповідної чистоти (понад 99%).

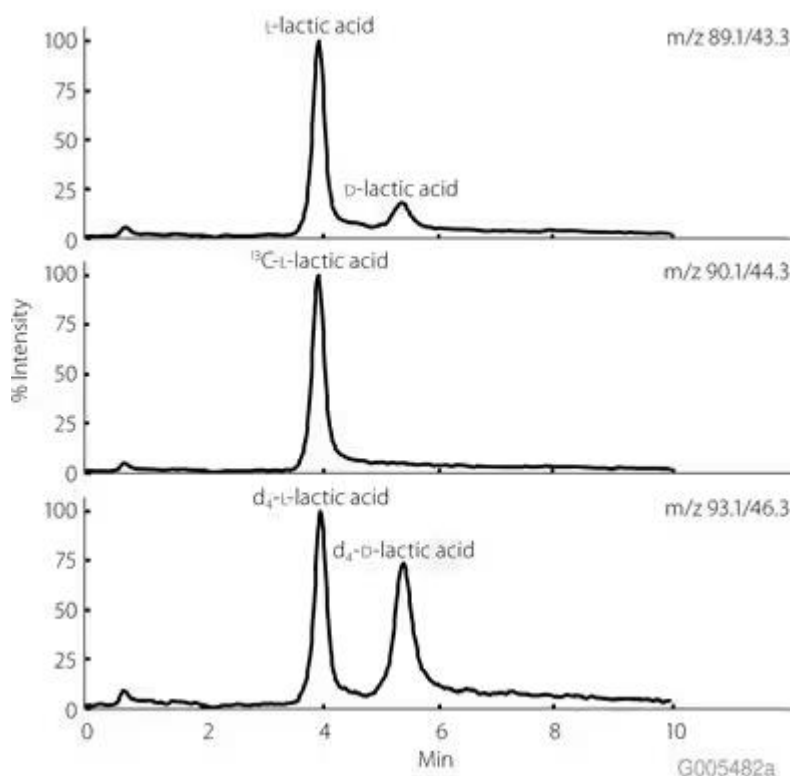


Рис.8.1. Хроматографічний аналіз різних ізомерів молочної кислоти методом ВЕРХ (<https://www.sigmaaldrich.com/UA/en/technical-documents/technical-article/analytical-chemistry/small-molecule-hplc/lactic-acid-enantiomers-hplc>)

Продомішки будуть свідчити додаткові піки. Домішки можуть бути представлені іншими органічними кислотами, що утворюються в процесі культивування. Очікувані домішки – не більше 0,1% кожної кислоти.

### 8.1.2. Визначення концентрації молочної кислоти

Згідно з розрахунками, у зразку 38,88 л міститься 13,245 кг молочної кислоти. Отже, очікувана концентрація становить:

340,66 г/л, або

34,07% (w/v).

Для підтвердження цих значень також застосовують ВЕРХ з калібрувальним графіком на основі стандартних розчинів молочної кислоти (Botthoulath, Dalmacio, & Elegado, 2024).

### 8.1.3. Визначення рН концентрату молочної кислоти

рН субстанції свідчить про кислотність розчину, а також про відсутність сторонніх буферів або забруднень (Botthoulath, Dalmacio, & Elegado, 2024).

Методика – 10 мл зразку відбирають та аналізують за допомогою рН-метра. Попередньо рН-метр калібрують стандартними розчинами з відомими рН (див.нижче).

Обладнання: рН-метр F-51, Horiba (Botthoulath, Dalmacio, & Elegado, 2024).

Калібрування: буферні розчини рН 1,68 – 4,01 – 7,00.

Очікуване значення рН: 1,2–2,5



Рис.8.2. рН-метр F-51, Horiba

[\(https://yamap.jp/2014/04/12/657%E3%83%BBhoriba-ph%E3%83%A1%E3%83%BC%E3%82%BF%E3%83%BC%EF%BD%86-51ph%E9%9B%BB%E6%A5%B59625-10d-%E7%BE%8E%E5%93%81/\)](https://yamap.jp/2014/04/12/657%E3%83%BBhoriba-ph%E3%83%A1%E3%83%BC%E3%82%BF%E3%83%BC%EF%BD%86-51ph%E9%9B%BB%E6%A5%B59625-10d-%E7%BE%8E%E5%93%81/)

### 8.1.4. Визначення щільності концентрату молочної кислоти

Щільність є індикатором концентрації та можливих домішок.

Методика: відбирають 10 мл зразка та перемішують його для забезпечення однорідності. За допомогою шприца 1 мл зразка вводять у вимірювальну камеру приладу через вхідну трубку. Після заповнення капіляра натискається кнопка «Виміряти» або запускається автоматичне вимірювання. Денсиметр вимірює період власних коливань скляної трубки, який прямо пропорційний густині рідини.

Через кілька секунд (до 30 с) на екрані приладу з'являється значення густини в  $\text{г/см}^3$  (або  $\text{кг/м}^3$ ). Також фіксується температура зразка, що дає змогу проводити температурну корекцію результату (IndustrySearch, n.d.).

Обладнання: цифровий денсиметр (густиномір) DMA 501/1001 (IndustrySearch, n.d.).

Очікуване значення щільності:  $1,18\text{--}1,22 \text{ г/см}^3$  для розчину з концентрацією  $\sim 34\%$ .



Рис.8.3. Цифровий денсиметр (густиномір) DMA 501/1001

<https://www.industrysearch.com.au/anton-paar-compact-liquid-digital-density-meter-dma-501-1001/p/258767>

### **8.1.5. Визначення в'язкості концентрату молочної кислоти**

Реологічні властивості впливають на процес фасування та транспортування (Mehrddad, Shekaari, & Noorani, 2018).

Методика – за допомогою шприца вводять 10 мл зразка у вимірювальний циліндр віскозиметра. Проводять вимірювання – апарат або ручний прилад фіксує опір, який чинить рідина обертовому елементу, і перетворює це у значення в'язкості (сП) (Mehrddad, Shekaari, & Noorani, 2018).

Обладнання: ротаційний віскозиметр Brookfield DV2T

Очікувана в'язкість: 4–6 сП (сантипуаз).



Рис.8.4. Візкозиметр від торгової марки Brookfield

(<https://www.brookfieldengineering.com/products/viscometers/laboratory-viscometers/dv2t-touch-screen-viscometer>)

## 8.2. Методи контролю ін'єкційного препарату на основі полімолочної кислоти

Ін'єкційний препарат на основі полімолочної кислоти випускається у вигляді рідкого розчину у скляних флаконах об'ємом 5 мл. Кожен флакон містить 150 мг полімолочної кислоти у вигляді стабілізованої суспензії. Допоміжні компоненти: манітол та натій карбоксиметилцелюлоза. Препарат призначений для медичного застосування з метою стимуляції колагеногенезу та біорозкладних імплантацій у тканинах.

Специфікація ін'єкційного препарату наведена у таблиці 8.1.

Таблиця 8.1.

### СПЕЦИФІКАЦІЯ

Найменування показників контролю	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис	Однорідна прозора рідина з жовтуватим відтінком без наявних сторонніх включень	За п. 1 АНД, візуально
Мікробіологічний контроль	Має бути стерильним	За п. 2 АНД, висівом на чашки Петрі ДФУ 2.6.1
Пірогени	Має бути апірогенною	За п.3 АНД, візуально ДФУ 2.6.8

<b>Токсичність</b>	Має бути нетоксичним	За п.4 АНД, ДФУ 2.6.9
<b>Прозорість та каламутність рідини</b>	Має бути прозорою, без включень та каламуті	За п.5 АНД, ДФУ 2.2.1
<b>Контроль домішок</b>	Мають бути відсутніми	За п.6 АНД, ДФУ 2.2.27
<b>Маса ліофілізованого порошку у флаконі</b>	Маса порошку має становити 367,5 мг±0,5 мг	За п.7 АНД, ДФУ 2.9.2
<b>Відновлюваність / розчинність</b>	Має повністю розчинятись	За п.8 АНД, ДФУ 2.9.20
<b>Механічні включення</b>	Не більше 3%	За п. 9 АНД, ДФУ, 2.9.19

### 1. Опис препарату

Препарат являє собою коричневий скляний флакон з білим порошком без сторонніх часток та механічних включень. Візуальна оцінка проводиться відповідно до методичних рекомендацій для ліофілізованих ін'єкційних засобів.

### 2. Мікробіологічний контроль

(<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133396/8e5jKO8jRTCQxgSpdmmaBA/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%874.pdf>)

Випробування на стерильність виконують у ламінарному боксі класу А у приміщенні класу В або ізоляторі, з дотриманням асептичних умов. Контроль стерильності не повинен впливати на наявні у зразку частки полімолочної кислоти.

Використовують живильні середовища:

Тіогліколеве середовище для анаеробних та аеробних бактерій.

Соєво-казеїнове середовище для росту аеробних бактерій та грибів.

Склад тіогліколевого середовища (г/л):

Гідролізат казеїну – 15,00

Дріжджовий екстракт – 5,00

Глюкоза – 5,50

Натрію хлорид – 2,50

L-цистин – 0,50

Натрію тіогліколят – 0,50

Резазурін – 0,001

Агар – 0,75

pH при 25 °C – 7,1 ± 0,2

Склад соєво-казеїнового середовища (г/л):

Панкреатичний гідролізат казеїну – 17,0

Папаїновий гідролізат соєвої муки – 3,0

Натрію хлорид – 5,0

Дикалію гідрофосфат – 2,5

Глюкози моногідрат – 2,5

Агар – 0,75

pH після стерилізації – 7,3 ± 0,2

Інкубація триває 14 діб при 30–35 °C для бактерій та 20–25 °C для грибів.

Відсутність росту мікроорганізмів підтверджує стерильність препарату.

### **3. Випробування на пірогени**

(<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133396/8e5jKO8jRTCQxgSpdmmaBA/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%874.pdf>)

Пірогенність оцінюють на здорових кроликах ( $\geq 1,5$  кг) шляхом внутрішньовенного введення препарату. Попередньо тваринам вводять апірогенний розчин натрію хлориду та контролюють температуру за 90 хв до введення та протягом 3 год після. Основне випробування проводять на трьох кроликах із дозою 0,5–10 мл/кг маси тіла. Різниця між максимальною та вихідною температурою  $< 0,6$  °C вважається відповідністю вимогам.

### **4. Токсичність**

(<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133396/8e5jKO8jRTCQxgSpdmmaBA/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%874.pdf>)

Тестують на п'яти мишах (17–22 г) та двох морських свинках (250–350 г) шляхом внутрішньочеревного введення разової дози (не  $> 1$  мл для мишей, не  $> 5$  мл

для свинок). Спостереження триває 7 діб. Відсутність смерті або явних ознак інтоксикації підтверджує безпеку препарату.

### **5. Прозорість та каламутність**

(<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133396/8e5jKO8jRTCQxgSpdmmaBA/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%874.pdf>)

Прозорість визначають у пробірках діаметром 15–25 мм, шаром 40 мм. Рідина повинна бути однорідною, без видимих включень та каламуті.

### **6. Контроль домішок**

(<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133396/8e5jKO8jRTCQxgSpdmmaBA/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%874.pdf>)

Виконується методом внутрішньої нормалізації із застосуванням контрольних розчинів. Тривалість та інтенсивність сигналів порівнюється з еталонними значеннями, домішки не повинні перевищувати нормативних меж.

### **7. Маса ліофілізованого порошку**

(<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133396/8e5jKO8jRTCQxgSpdmmaBA/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%874.pdf>)

Масу ліофілізованого препарату визначають після завершення процесу ліофілізації, шляхом зважування флаконів на аналітичних вагах.

Маса порошку на один флакон має відповідати номінальній дозі:  $367,5 \pm 0,5$  мг. Контроль проводять на трьох флаконах із кожної виробничої партії. Відхилення маси понад допустимий діапазон вважається невідповідністю специфікації.

Метод контролю: зважування на аналітичних вагах класу точності не нижче 0,1 мг (ДФУ, п. 2.9.2).

### **8. Відновлюваність / розчинність**

(<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133396/8e5jKO8jRTCQxgSpdmmaBA/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%874.pdf>)

Ліофілізований порошок повинен повністю відновлюватися у відповідному розчиннику (воді для ін'єкцій) протягом нормативного часу.

Весь порошок повинен розчинитися протягом  $\leq 5$  хв при кімнатній температурі без утворення осаду або грудок. Розчин після відновлення має бути прозорим або злегка опалісцентним, без видимих механічних включень.

У флакон додають необхідний об'єм води (5 мл) для ін'єкцій (з розрахунку номінальної дози). Розчин перемішують м'яким поворотом флакону до повного розчинення порошку, без струшування, яке може утворювати піни. Візуальна оцінка проводиться у прозорих пробірках при природному освітленні або під білим світлом. Відсутність залишків порошку або осаду вважається відповідністю.

Показник розчинності обов'язковий для всіх ліофілізованих ін'єкційних препаратів згідно ДФУ 2.9.20 «Визначення розчинності та відновлюваності ліофілізованих препаратів».

### **9. Механічні включення**

(<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133396/8e5jKO8jRTCQxgSpdmmaBA/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%874.pdf>)

Використовують автоматичні прилади на принципі світлоблокування для визначення часток 5–25 мкм. Проби повільно перемішують, уникаючи агрегації. Аналіз проводять на чотирьох пробах  $\geq 5$  мл.

### **9. Пакування та маркування**

По 2 флакони у пачку разом із інструкцією. На флаконі зазначають: назву препарату, серію та термін придатності. На пачці та груповій тарі – виробника, країну, торговельну марку, лікарську форму, кількість доз, умови застосування та зберігання.

### **10. Транспортування та зберігання**

Препарат транспортують у закритих транспортних засобах при кімнатній температурі. Зберігають у недоступному для дітей місці.

### **11. Термін придатності**

25 місяців. Для поліпропіленових флаконів після першого відкриття – не більше 2 тижнів.

## РОЗДІЛ 9

### ПРОЄКТ ЗАЯВКИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

Назва: «Ін'єкційна форма на основі полімолочної кислоти, отриманої з використанням *Lactobacillus rhamnosus* SCJ9 на гідролізаті маніюки»

#### 9.1. Галузь і застосування корисної моделі

Корисна модель належить до галузі біотехнології, фармації та медицини, зокрема до способів отримання ін'єкційних форм полімерів, які біосумісні, біодеградовані та застосовуються як матриці для контрольованого вивільнення лікарських речовин, тканинної інженерії або як розсмоктувані імплантати. Заявлена модель може бути використана у виробництві фармацевтичних ін'єкційних засобів, зокрема у вигляді мікросфер, наночастинок або гідрогелів на основі полімолочної кислоти, отриманої біотехнологічним шляхом з відновлюваних ресурсів.

#### 9.2. Відомі аналоги та їх основні недоліки

Ін'єкційні форми на основі полімолочної кислоти (ПМК) широко досліджуються і застосовуються у фармацевтичній промисловості, зокрема як розсмоктувані імплантати, носії для контрольованого вивільнення лікарських речовин, а також матеріали для тканинної інженерії (Anderson & Shive, 1997). ПМК зазвичай отримують шляхом полімеризації молочної кислоти, яку синтезують бактеріями *Lactobacillus spp.* на основі глюкози з харчових джерел – кукурудзяного сиропу або цукрової тростини.

Одним із найбільш поширених підходів до виробництва медичної ПМК є ферментація цукрових розчинів штамами *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus plantarum* тощо, з подальшою багатоступеневою очисткою та полімеризацією молочної кислоти. Такий підхід описано, зокрема, в патенті US20040234874A1, де описано спосіб виробництва L(+)-молочної кислоти з глюкозного сиропу для синтезу біорозкладного полімеру, який використовують у фармацевтичній

					<i>НУХТ БТЕК 02.01.01 КР ПЗ</i>			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Гвоздецька К.В.			РОЗДІЛ 9 ПРОЄКТ ЗАЯВКИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевір.		Стабніков В.П.					125	9
Реценз.						<i>Кафедра БТМ</i>		
Н. Контр.								
Затверд.		Стабніков В.П.						

формуляції. Проте дана технологія має суттєві обмеження.

#### **Недоліки відомих аналогів:**

1. Використання харчової сировини як основного субстрату Ферментація з глюкози, кукурудзяного сиропу або цукрози вимагає використання продуктів харчового походження, що суперечить принципам сталої біоекономіки (Datta & Henry, 2006). Це створює конкуренцію з харчовим сектором, підвищує вартість кінцевого продукту та є менш привабливим у контексті переробки відходів.

2. Низька ефективність при використанні сировини з високим вмістом інгібіторів

Багато штамів, які використовуються у виробництві ПМК, мають низьку толерантність до домішок, таких як фенольні сполуки, фурфураль, формальдегід, часто присутніх у гідролізатах агровідходів. Це обмежує застосування відновлюваної сировини, як-от залишки маніюки або стебла кукурудзи (Komesu et al., 2017).

3. Недосконалі методи очищення молочної кислоти Традиційні методи очищення – екстракція, нейтралізація кальцієм, осадження – не забезпечують достатньої чистоти молочної кислоти для полімеризації у медичний полімер, через що часто виникає необхідність у багатоступеневій або енергозатратній доочистці (Azaizeh et al., 2022). Домішки, навіть у низьких концентраціях, можуть інгібувати полімеризацію та погіршити біосумісність кінцевого продукту.

4. Недостатня стійкість і відтворюваність процесу при масштабуванні Процеси, засновані на високочистих ферментативних субстратах, часто не масштабуються лінійно. При переході до промислових обсягів спостерігаються труднощі з контролем рН, стабільністю штаму, а також ускладнення в забезпеченні належної стерильності та гомогенності (Ren et al., 2022).

5. Обмежена кількість штамів, здатних ефективно переробляти альтернативну сировину. Більшість комерційно доступних штамів *Lactobacillus* оптимізовані під переробку глюкози або мальтози, тоді як у нетрадиційних гідролізатах (маніока, багаса, солома) основним цукром є крохмаль, мальтодекстрин або складні поліолігосахариди, які вони переробляють повільно або взагалі не метаболізують (Unban et al., 2020).

### **Прототип**

У роботі Azaizeh et al. (2022) запропоновано метод виробництва і очищення молочної кислоти з гідролізату стручків ріжкового дерева (*Ceratonia siliqua*), який включає мембранну фільтрацію, обробку активованим вугіллям, іонообмінну очистку та кристалізацію. Хоча цей підхід забезпечує належну якість продукту, він не розглядає використання високопродуктивного штаму, стійкого до домішок, і не включає удосконаленого шляху біоконверсії специфічної сировини – низькосортної маніоки.

### **9.3. Постановка задачі корисної моделі та її вирішення**

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу одержання ін'єкційної форми полімолочної кислоти, з метою забезпечення біосумісності, високої чистоти продукту, його екологічної сталості та зниження собівартості шляхом використання доступної нетрадиційної сировини та ефективного біотехнологічного процесу.

*Об'єкт, що вдосконалюється:*

Ін'єкційна форма полімолочної кислоти фармацевтичного призначення.

*Характер вдосконалення:*

Запропоновано використовувати:

- як сировину – низькосортну стружку маніоки, яка є побічним агропромисловим продуктом;
- як біокатализатор – штам *L. rhamnosus* SCJ9, здатний продукувати молочну кислоту з високим виходом навіть у присутності інгібіторів, притаманних маніючнім гідролізатам;

- як систему очищення – багатоступеневу технологію мембранної фільтрації, вугільного сорбування, іонообмінної очистки та кристалізації, адаптовану до складу отриманого ферментаційного середовища.

Технічний результат, якого досягнуто:

- Високий вихід L(+)-молочної кислоти з нетрадиційної сировини при мінімальних витратах;
- Досягнення полімеризаційної чистоти молочної кислоти ( $\geq 99\%$ ) без використання токсичних розчинників;
- Отримання полімолочної кислоти, придатної для ін'єкційного застосування (у вигляді мікросфер, гелів, розчинів);
- Скорочення технологічного ланцюга виробництва шляхом інтеграції стадій очищення і полімеризації;
- Зменшення екологічного навантаження за рахунок переробки агровідходів та відмови від харчової сировини.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі одержання ін'єкційної форми полімолочної кислоти:

- використовують нетрадиційну, дешеву та відновлювану сировину – низькосортну маніючу стружку;
- застосовують штам *L. rhamnosus* SCJ9, що характеризується високою продуктивністю та толерантністю до домішок;
- здійснюють очищення молочної кислоти за адаптованою схемою Azaizeh et al. (2022), яка забезпечує необхідну ступінь чистоти для подальшої полімеризації;
- проводять полімеризацію очищеної кислоти до біосумісної ПМК з контрольованими властивостями розпаду;
- формують стерильну ін'єкційну форму, що має застосування в медицині як імплант або носій лікарських засобів.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак винаходу і технічним результатом полягає в тому, що застосування саме штаму *L. rhamnosus* SCJ9 у поєднанні з ефективним очищенням і доступною сировиною дозволяє не лише одержати високоочищену молочну кислоту, а й полімеризувати її до матеріалу, придатного для медичного використання, без введення сторонніх стабілізаторів, токсичних розчинників або фільтруючих агентів.

#### **9.4. Опис запропонованого способу**

Запропонований спосіб одержання ін'єкційної форми на основі полімолочної кислоти включає послідовні стадії: підготовки сировини, ферментації, очищення молочної кислоти, полімеризації та формування стерильного фармацевтичного продукту.

##### **1. Підготовка сировини**

Для одержання доступного вуглецевого джерела використовують низькосортну стружку маніюки (LGC), яка містить високий вміст крохмалю. Гідроліз здійснюють у дві стадії:

Спочатку до 472 г LGC (що відповідає приблизно 400 г крохмалю) додають  $\alpha$ -амілазу (AA) у дозі 86 одиниць на грам сухої ваги (U/г DW). Суміш суспендують у 2000 мл цитрат-фосфатного буфера (50 мМ, рН 4,5) та інкубують при температурі 85 °С протягом 3 годин для розрідження крохмалю. Після цього до суміші додають глюкоамілазу (GA) у дозі 80 U/г DW, і проводять подальший процес оцукрювання при температурі 55 °С та рН 4,5 протягом 12 годин. У результаті утворюється гідролізат із концентрацією відновлювальних цукрів близько 184 г/л. Отриманий гідролізат центрифугують при 6000 об/хв протягом 20 хвилин для видалення твердих залишків. Надосадову рідину концентрують за допомогою роторного випарювача (наприклад, EYELA серії N-1000, Tokyo Rika-kikai, Японія) та використовують як джерело вуглецю у середовищі для біосинтезу L(+)-молочної кислоти.

##### **2. Біосинтез молочної кислоти**

Процес біосинтезу L(+)-молочної кислоти проводять у лабораторно-промисловому масштабі в біореакторі BEMT Expert (Bioengineering, Marubishi Ltd., Токіо, Японія) з робочим об'ємом 8000 мл.

Для підготовки середовища змішують 1416 г низькосортної маніочної стружки (LGC) з водним розчином, що містить ферментативні добавки, доводячи загальний об'єм до 8000 мл. Суспензію стерилізують при 121 °С протягом 15 хвилин.

Після охолодження до 85 °С до середовища додають  $\alpha$ -амілазу (AA) у дозі 66,6 одиниць на грам сухої маси субстрату. Інкубацію проводять при зазначеній температурі зі швидкістю перемішування 100 об/хв протягом 3 годин для розрідження крохмалю.

Після цього середовище охолоджують до 37 °С і одночасно вносять інокулянт штаму *L. rhamnosus* SCJ9 у кількості 5% об'ємних (об./об.) та глюкоамілазу (GA) у дозі 54,4 од/г сухої маси. Ферментацію проводять при температурі 37 °С, зі швидкістю перемішування 100 об/хв, із автоматичним контролем рН на рівні 6,0.

Протягом усього періоду ферментації здійснюють відбір зразків на 0, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 та 72 годинах для визначення концентрації молочної кислоти, загальних вуглеводів та кількості життєздатних клітин. За результатами процесу, спостерігається ефективно перетворення вуглеводів на L(+)-молочну кислоту з високим рівнем (134,6 г/л).

### 3. Очищення молочної кислоти

Після завершення ферментації культуральний бульйон, що містить молочну кислоту, піддають поетапному очищенню для отримання високоочищеної L(+)-молочної кислоти, придатної для медичного застосування. Очищення включає комбіновані фізико-хімічні методи фільтрації, іонообмінної очистки, електродіалізу, знебарвлення, а також концентрування продукту у вакуумі.

#### 3.1. Первинна фільтрація та мікро/нанофільтрація

Початкове видалення грубих домішок здійснюють за допомогою фільтрувальних мішків із розміром пор 150 мкм (Schwegmann Filtrations-Technik GmbH, Німеччина). Отриманий пермеат піддають мікрофільтрації через мембрану з порами 0,2 мкм (TAMI Industries, Франція) під тиском 1,5 бар, що забезпечує очищення від клітин та колоїдних частинок. Далі проводять нанофільтрацію через мембрану FILMTEC™ NF 200 Da (DuPont de Nemours) для затримання білків та інших макромолекул, пропускаючи при цьому моноіонні солі, частково утримуючи двовалентні катіони.

### 3.2. Пом'якшення (видалення двовалентних іонів)

З метою запобігання осадженню солей при подальшому електродіалізі, проводять селективне вилучення іонів кальцію та магнію з використанням хелатуючої смоли PUROLITE S950 у колонці з розширеним шаром (UIT GmbH, Німеччина). Це захищає мембрани та забезпечує стабільність електрохімічного процесу.

### 3.3. Монополярний та біполярний електродіаліз

Очищений розчин піддається монополярному електродіалізу з використанням іонообмінних мембран FujiFilm (тип СЕМ та АЕМ), що дозволяє вилучити іонізовані солі (зокрема, лактат натрію), залишаючи неіонні сполуки в потоці розріджувача.

Наступний етап – біполярна електрофорезна дисперсія – з використанням мембран PC bip, PC 100D, PC SK і PC SC (PCCell GmbH, Німеччина). У цьому процесі під дією електричного поля відбувається дисоціація солей (наприклад, лактату натрію) з утворенням вільної молочної кислоти (кислотний потік) та гідроксиду натрію (лужний потік). Процес проводять при 35 °C у періодичному режимі за постійної полярності.

### 3.4. Знебарвлення та іонообмінна очистка

Для знебарвлення кислотного потоку використовують макропористу смолу PUROLITE MN-502, яка адсорбує залишкові фенольні й кольорові домішки. Видалення залишкових катіонів, зокрема іонів натрію, здійснюють за допомогою

сильнокислого катіоніту RELITE EXC08. Для вилучення залишкових неорганічних аніонів (наприклад, сульфатів, хлоридів) застосовують слабкоосновну аніонообмінну смолу PUROLITE A133S. Для запобігання втратам молочної кислоти передбачають точне дозування іонітів і контроль витіснення лактату сильнішими іонами.

### 3.5. Концентрування продукту

Кінцевий очищений фільтрат випарюють під вакуумом за температури 55 °С і тиску –0,99 бар за допомогою вакуумного дистилятора (тип CR15, Büchi AG, Швейцарія).

### 4. Полімеризація молочної кислоти

Чиста молочна кислота піддається поліконденсації або кільцевій відкритій полімеризації (ROP) (якщо попередньо синтезується лактід), за участі каталізаторів (наприклад,  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ) у вакуумі при температурі 120–180 °С. У результаті одержують полімолочну кислоту (ПМК) з молекулярною масою понад 100,000 Да, придатну для медичних застосувань.

### 5. Формування ін'єкційної форми

Отриману ПМК подрібнюють або розчиняють у біосумісному розчиннику (наприклад, у суміші води та DMSO) для подальшого формування стерильної ін'єкційної форми:

- мікросфери – емульгуванням і висушуванням;
- гель – розчиненням ПМК у розчиннику з наступним змішуванням з діючими речовинами;
- ін'єкційний розчин/суспензія – після стерильної фільтрації.

Фінальний продукт фасується у стерильні ампули або шприци, залежно від призначення.

Переваги способу:

- Використання доступної, дешевого відходу маніюки як сировини;
- Застосування продуктивного та толерантного штаму *L. rhamnosus* SCJ9;

- Високий рівень очищення без застосування агресивних розчинників;
- Отримання матеріалу, що підходить для прямого медичного застосування.

### **9.5. Формула корисної моделі**

Ін'єкційна форма полімолочної кислоти, яка застосовується у фармацевтичній та медичній галузі, що містить полімер полімолочної кислоти, який відрізняється тим, що полімер отриманий біотехнологічним шляхом з використанням L(+)-молочної кислоти, синтезованої шляхом культивування *L. rhamnosus* SCJ9 на гідролізаті низькосортної стружки маніюки, очищеній багатоступеневою системою мембранної фільтрації, іонообмінної очистки, електродіалізу та вакуумного концентрування, при цьому полімеризація здійснюється методом кільцевої відкритої полімеризації до молекулярної маси, придатної для медичного застосування, а ін'єкційна форма сформована у вигляді стерильного гелю, мікросфер або розчину.

### **9.6. Реферат**

Корисна модель належить до галузі фармацевтичної біотехнології та стосується ін'єкційної форми на основі полімолочної кислоти, придатної для застосування в медичній практиці. Ін'єкційна форма містить полімер полімолочної кислоти, отриманий біотехнологічним шляхом із використанням L(+)-молочної кислоти, яка синтезується штамом *Lactobacillus rhamnosus* SCJ9 на гідролізаті низькосортної маніюкової стружки. Очистку кислоти проводять із застосуванням мембранної фільтрації, електродіалізу, іонообмінної очистки та вакуумного концентрування. Отриманий мономер полімеризують методом кільцевої відкритої полімеризації до необхідної молекулярної маси. Ін'єкційна форма формується у вигляді стерильного гелю, мікросфер або розчину, готових до введення. Запропоноване технічне рішення забезпечує застосування відновлюваної сировини, високу чистоту кінцевого продукту, біосумісність та можливість контролю реологічних властивостей ін'єкційної системи.

## ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі комплексно обґрунтовано та розроблено технологічні підходи до одержання високоочищеної молочної кислоти та її подальшої поліконденсації до PLA з метою застосування у складі естетичних ін'єкційних препаратів. Враховуючи зростаючий попит на мінімально інвазивні косметологічні процедури та здатність PLA стимулювати неколагенез, вибір саме цього біодеградабельного полімеру є технічно та економічно доцільним.

Проведений аналіз підтвердив, що якість та чистота вихідної молочної кислоти визначають ефективність, безпечність і відтворюваність процесу полімеризації. Тому ключовим елементом роботи стала розробка схеми виділення та очищення молочної кислоти без застосування сторонніх розчинників, які можуть впливати на стабільність та хімічну структуру реагенту. Запропонована технологія включає багатоетапне грубе очищення культуральної рідини від нерозчинних домішок, пом'якшення розчину, двоступеневий електродіаліз для виділення вільної молочної кислоти та заключне очищення із подальшим концентруванням субстанції.

На основі очищеної молочної кислоти розроблено технологічний процес отримання полімолочної кислоти, після чого PLA трансформовано у наночастинки розміром менше 220 нм. Це дозволило забезпечити стабільність дисперсії та можливість стерильної фільтрації через мембрани 0,22  $\mu\text{m}$ . Отриманий ліофілізований препарат на основі PLA характеризується однорідністю, стабільністю та відповідністю вимогам щодо стерильності.

У роботі також сформовано аналітично-нормативну документацію для субстанції молочної кислоти, полімолочної кислоти та готової ін'єкційної форми. До переліку контрольованих показників включено ідентифікацію, рівень домішок, рН, щільність, в'язкість, розмір та полідисперсність наночастинок, залишкові розчинники, стерильність і показники стабільності. Сукупність цих параметрів забезпечує відповідність фармацевтичним стандартам та гарантує безпеку застосування препарату.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Abdel-Rahman, M. A., Tashiro, Y., & Sonomoto, K. (2011). Lactic acid production from lignocellulose-derived sugars using lactic acid bacteria: overview and limits. *Journal of biotechnology*, 156(4), 286-301.

<https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.06.017>

Abedi, E., & Hashemi, S. M. B. (2020). Lactic acid production—producing microorganisms and substrates sources-state of art. *Heliyon*, 6(10).

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04974>

Ahmad, A., Banat, F., & Taher, H. (2020). A review on the lactic acid fermentation from low-cost renewable materials: Recent developments and challenges. *Environmental Technology & Innovation*, 20, 101138.

<https://doi.org/10.1016/j.eti.2020.101138>

Ahmad, A., Othman, I., Rambabu, K., Bharath, G., Taher, H., Hasan, S. W., & Banat, F. (2021). Polymerization of lactic acid produced from food waste by metal oxide-assisted dark fermentation. *Environmental Technology & Innovation*, 24, 101862.

<https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.101862>

Ahmed, S. (2023). Three ways to solve the plastics pollution crisis. *Nature*, 616(7956), 234-237. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00975-5>

Akpo, E., Colin, C., Perrin, A., Cambedouzou, J., & Cornu, D. (2024). Encapsulation of active substances in natural polymer coatings. *Materials*, 17(11), 2774.

<https://doi.org/10.3390/ma17112774>

Alvarado, E., Castro, R., Castro-Rodríguez, J. A., Navarro, A., & Farrés, A. (2024). Poly (lactic acid) Degradation by Recombinant Cutinases from *Aspergillus nidulans*. *Polymers*, 16(14), 1994. <https://doi.org/10.3390/polym16141994>

Anastassiadis, S. G. (2016). Carbon sources for biomass, food, fossils, biofuels and biotechnology-review article. *World Journal of Biology and Biotechnology*, 1(1), 1-32. <https://doi.org/10.33865/wjb.001.01.0002>

Anderson, J. M., & Shive, M. S. (2012). Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Advanced drug delivery reviews*, 28(1), 5–24. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.004>

Apinya, T., Sombatsompop, N., & Prapagdee, B. (2015). Selection of a *Pseudonocardia* sp. RM423 that accelerates the biodegradation of poly (lactic) acid in submerged cultures and in soil microcosms. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 99, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2015.01.001>

Azaizeh, H., Abu Tayeh, H. N., Schneider, R., & Venus, J. (2022). Pilot scale for production and purification of lactic acid from *Ceratonia siliqua* L.(carob) bagasse. *Fermentation*, 8(9), 424. <https://doi.org/10.3390/fermentation8090424>

Balla, E., Daniilidis, V., Karlioti, G., Kalamas, T., Stefanidou, M., Bikiaris, N. D., ... & Bikiaris, D. N. (2021). Poly (lactic Acid): A versatile biobased polymer for the future with multifunctional properties—From monomer synthesis, polymerization techniques and molecular weight increase to PLA applications. *Polymers*, 13(11), 1822. <http://dx.doi.org/10.3390/polym13111822>

Barone, M., De Bernardis, R., & Persichetti, P. (2024). Aesthetic medicine across generations: evolving trends and influences. *Aesthetic plastic surgery*, 1-3. <https://doi.org/10.1007/s00266-024-04353-y>

Bauer, U., & H Graivier, M. (2011). Optimizing injectable poly-L-lactic acid administration for soft tissue augmentation: the rationale for three treatment sessions. *Canadian Journal of Plastic Surgery*, 19(3), 22-27. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3269336/>

Bernardo, M. P., Coelho, L. F., Sass, D. C., & Contiero, J. (2016). L-(+)-Lactic acid production by *Lactobacillus rhamnosus* B103 from dairy industry waste. *brazilian journal of microbiology*, 47, 640-646. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2015.12.001>

Bhadeshia, H. K. D. H., & Honeycombe, R. W. K. (2017). *Steels: microstructure and properties*. Butterworth-Heinemann. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-26698-7.00002-7>

Blasi, A., Verardi, A., Lopresto, C. G., Siciliano, S., & Sangiorgio, P. (2023). Lignocellulosic agricultural waste valorization to obtain valuable products: An overview. *Recycling*, 8(4), 61. <https://doi.org/10.3390/recycling8040061>

Botthoulath, V., Dalmacio, I. F., & Elegado, F. B. (2024). Physico-chemical and functional properties of the lao fermented bamboo shoots (Nor Mai Som) inoculated with potential probiotic bacteria, *Pediococcus pentosaceus* BBS1 and *Lactiplantibacillus plantarum* BBS13. *Food Chemistry Advances*, 5, 100803. <http://dx.doi.org/10.1016/j.focha.2024.100803>

Bubpachat, T., Sombatsompop, N., & Prapagdee, B. (2018). Isolation and role of polylactic acid-degrading bacteria on degrading enzymes productions and PLA biodegradability at mesophilic conditions. *Polymer Degradation and Stability*, 152, 75-85. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2018.03.023>

Castro-Aguirre, E., Auras, R., Selke, S., Rubino, M., & Marsh, T. (2018). Enhancing the biodegradation rate of poly (lactic acid) films and PLA bio-nanocomposites in simulated composting through bioaugmentation. *Polymer Degradation and Stability*, 154, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2018.05.017>

Chauhan, A., Islam, F., Imran, A., Ikram, A., Zahoor, T., Khurshid, S., & Shah, M. A. (2023). A review on waste valorization, biotechnological utilization, and management of potato. *Food Science & Nutrition*, 11(10), 5773-5785. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3546>

Chen, H. M., Feng, C. X., Zhang, W. B., Yang, J. H., Huang, T., Zhang, N., & Wang, Y. (2013). Hydrolytic degradation behavior of poly (l-lactide)/carbon nanotubes nanocomposites. *Polymer degradation and stability*, 98(1), 198-208. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2012.10.009>

Cheng, Y., Duong, H. T. T., Hu, Q., Shameem, M., & Tang, X. (2025). Practical advice in the development of a lyophilized protein drug product. *Antibody Therapeutics*, 8(1), 13-25. <https://doi.org/10.1093/abt/tbae030>

Choi, B., Rangel, A. T., Kerkhoven, E. J., & Nygård, Y. (2024). Engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for enhanced metabolic robustness and L-lactic acid production from lignocellulosic biomass. *Metabolic Engineering*, 84, 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2024.05.003>

Chrysafi, I., Ainali, N. M., & Bikiaris, D. N. (2021). Thermal degradation mechanism and decomposition kinetic studies of poly (Lactic acid) and its copolymers with poly (hexylene succinate). *Polymers*, 13(9), 1365. <http://dx.doi.org/10.3390/polym13091365>

Costa, S., Summa, D., Radice, M., Vertuani, S., Manfredini, S., & Tamburini, E. (2024). Lactic acid production by *Lactobacillus casei* using a sequence of seasonally available fruit wastes as sustainable carbon sources. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, 1447278. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1447278>

Cubas-Cano, E., González-Fernández, C., & Tomás-Pejó, E. (2019). Evolutionary engineering of *Lactobacillus pentosus* improves lactic acid productivity from xylose-rich media at low pH. *Bioresource technology*, 288, 121540. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.121540>

Cunha, B. L., Bahú, J. O., Xavier, L. F., Crivellin, S., de Souza, S. D., Lodi, L., ... & Souto, E. B. (2022). Lactide: production routes, properties, and applications. *Bioengineering*, 9(4), 164. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9040164>

Da Silva, D., Kaduri, M., Poley, M., Adir, O., Krinsky, N., Shainsky-Roitman, J., & Schroeder, A. (2018). Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems. *Chemical Engineering Journal*, 340, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.010>

Datta, R., & Henry, M. (2006). Lactic acid: recent advances in products, processes and technologies—a review. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology*, 81(7), 1119-1129. <https://doi.org/10.1002/jctb.1486>

de Albuquerque, T. L., Júnior, J. E. M., de Queiroz, L. P., Ricardo, A. D. S., & Rocha, M. V. P. (2021). Polylactic acid production from biotechnological routes: A

review. *International journal of biological macromolecules*, 186, 933-951.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.07.074>

De Angelis, M., & Calasso, M. (2014). MOLECULAR BIOLOGY. Proteomics. In *Encyclopedia of Food Microbiology, 2nd Edition* (Vol. 2, pp. 793-802). Elsevier Ltd, Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00376-1>

De Luca, S., Milanese, D., Gallichi-Nottiani, D., Cavazza, A., & Sciancalepore, C. (2023). Poly (lactic acid) and its blends for packaging application: A review. *Clean Technologies*, 5(4), 1304-1343. <https://doi.org/10.3390/cleantechnol5040066>

Decorosi, F., Exana, M. L., Pini, F., Adessi, A., Messini, A., Giovannetti, L., & Viti, C. (2019). The degradative capabilities of new amycolatopsis isolates on polylactic acid. *Microorganisms*, 7(12), 590. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7120590>

Dhanasingh, V., Devarajan, P., Ramalingam, B., Soudagar, M. E. M., Mohanavel, V., Khan, T. Y., ... & Cuce, E. (2024). Current trends and biotechnology infused cleaner production of biomaterials for the construction industry: A critical review. *International Journal of Low-Carbon Technologies*, 19, 833-849. <https://doi.org/10.1093/ijlct/ctad119>

Donmez, D., Pinho, L., Patel, B., Desam, P., & Campanella, O. H. (2021). Characterization of starch–water interactions and their effects on two key functional properties: Starch gelatinization and retrogradation. *Current Opinion in Food Science*, 39, 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.12.018>

Drumright, R. E., Gruber, P. R., & Henton, D. E. (2000). Polylactic acid technology. *Advanced materials*, 12(23), 1841-1846.  
<http://dx.doi.org/10.1201/9780203508206.ch16>

El-Fallal, A., Dohara, M. A., El-Sayed, A., & Omar, N. (2012). Starch and microbial  $\alpha$ -amylases: from concepts to biotechnological applications. *Carbohydrates—Comprehensive studies on glycobiology and glycotechnology*, 459-488.

Elsawy, M. A., Kim, K. H., Park, J. W., & Deep, A. (2017). Hydrolytic degradation of polylactic acid (PLA) and its composites. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 79, 1346-1352. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2017.05.143>

Fan, Y., Nishida, H., Shirai, Y., Tokiwa, Y., & Endo, T. (2004). Thermal degradation behaviour of poly (lactic acid) stereocomplex. *polymer Degradation and Stability*, 86(2), 197-208. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2004.03.001>

Farcas, A., Tofana, M., Socaci, S., Scrob, S., Salanta, L., & Bors, D. (2013). Polarimetric determination of starch in raw materials and discharged waste from beer production. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Food Science and Technology*, 70. <http://dx.doi.org/10.15835/buasvmcn-fst:9484>

Fu, F., & Wang, Q. (2011). Removal of heavy metal ions from wastewaters: A review. *Journal of Environmental Management*, 92(3), 407–418. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2010.11.011>

Fukuhara, M., Takehara, H., Kanda, Y., Matsumoto, A., & Ichiki, T. (2024). Functionalization of Poly-L-Lactic Acid Microneedle Tips using Hydrogel Photopolymerization. *Journal of Photopolymer Science and Technology*, 37(2), 233-237. <https://doi.org/10.2494/photopolymer.37.233>

Gao, C., Ma, C., & Xu, P. (2011). Biotechnological routes based on lactic acid production from biomass. *Biotechnology advances*, 29(6), 930-939. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.07.022>

Garlotta, D. (2001). A literature review of poly (lactic acid). *Journal of Polymers and the Environment*, 9(2), 63-84. <https://doi.org/10.1023/A:1020200822435>

Ghaffar, T., Irshad, M., Anwar, Z., Aqil, T., Zulifqar, Z., Tariq, A., ... & Mehmood, S. (2014). Recent trends in lactic acid biotechnology: A brief review on production to purification. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 7(2), 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2014.02.003>

Ghosh, B., & Ray, R. R. (2011). Current commercial perspective of *Rhizopus oryzae*: a review. *J Appl Sci*, 11(14), 2470-2486. <https://doi.org/10.3923/jas.2011.2470.2486>

González-López, M. E., del Campo, A. S. M., Robledo-Ortíz, J. R., Arellano, M., & Pérez-Fonseca, A. A. (2020). Accelerated weathering of poly (lactic acid) and its

biocomposites: A review. *Polymer Degradation and Stability*, 179, 109290.  
<https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2020.109290>

Grahovac, J., & Rončević, Z. (2021). Environmental impacts of the confectionary industry. In *Environmental Impact of Agro-Food Industry and Food Consumption* (pp. 189-216). Academic press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821363-6.00012-6>

Greenlee, L. F., Lawler, D. F., Freeman, B. D., Marrot, B., & Moulin, P. (2009). Reverse osmosis desalination: Water sources, technology, and today's challenges. *Water Research*, 43(9), 2317–2348. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.03.010>

Grewal, J., & Khare, S. K. (2018). One-pot bioprocess for lactic acid production from lignocellulosic agro-wastes by using ionic liquid stable *Lactobacillus brevis*. *Bioresource Technology*, 251, 268-273.  
<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.12.056>

Hajighasemi, M., Nocek, B. P., Tchigvintsev, A., Brown, G., Flick, R., Xu, X., ... & Yakunin, A. F. (2016). Biochemical and structural insights into enzymatic depolymerization of polylactic acid and other polyesters by microbial carboxylesterases. *Biomacromolecules*, 17(6), 2027-2039.  
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.6b00223>

Hammiche, D., Boukerrou, A., Azzeddine, B., Guermazi, N., & Budtova, T. (2019). Characterization of polylactic acid green composites and its biodegradation in a bacterial environment. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 24(3), 236-244.  
<https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080/1023666X.2019.1567083>

Hatheway, S., & Price, G. W. (2014). Analysis of *Aspergillus oryzae* degradation of commercial agricultural mulch films composed of poly (butylene adipate-co-terephthalate) and poly (lactic acid). *Dep. Eng. Fac. Agric. Univ. Halifax, Canada*.

Horváth, T., Szabó, T. J., & Marossy, K. (2020). Polylactic acid as a potential alternatives of traditional plastic packagings in food industry. *International Journal of*

*Engineering and Management Sciences*, 5(2), 123-129.  
<https://doi.org/10.21791/IJEMS.2020.2.16>.

Hu, M., Bao, W., Peng, Q., Hu, W., Yang, X., Xiang, Y., ... & Yang, S. (2023). Metabolic engineering of *Zymomonas mobilis* for co-production of D-lactic acid and ethanol using waste feedstocks of molasses and corncob residue hydrolysate. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1135484.  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1135484>

Hu, Y., Daoud, W. A., Cheuk, K. K. L., & Lin, C. S. K. (2016). Newly developed techniques on polycondensation, ring-opening polymerization and polymer modification: Focus on poly (lactic acid). *Materials*, 9(3), 133. <https://doi.org/10.3390/ma9030133>

Huang, Z., & Wang, H. (2024). A review on photochemical effects of common plastics and their related applications. *Journal of Polymer Science*, 62(6), 969-997.  
<https://doi.org/10.1002/pol.20230322>

Iwuozor, K. O., Emenike, E. C., Ighalo, J. O., Eshiemogie, S., Omuku, P. E., & Adeniyi, A. G. (2022). Valorization of sugar industry's by-products: a perspective. *Sugar Tech*, 24(4), 1052-1078. <http://dx.doi.org/10.1007/s12355-022-01143-1>

Jia, H., Zhang, M., Weng, Y., & Li, C. (2021). Degradation of polylactic acid/polybutylene adipate-co-terephthalate by coculture of *Pseudomonas mendocina* and *Actinomucor elegans*. *Journal of hazardous materials*, 403, 123679.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123679>

Joseph, T. M., Kallingal, A., Suresh, A. M., Mahapatra, D. K., Hasanin, M. S., Haponiuk, J., & Thomas, S. (2023). 3D printing of polylactic acid: recent advances and opportunities. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 125(3), 1015-1035. <https://doi.org/10.1007/s00170-022-10795-y>

Juturu, V., & Wu, J. C. (2016). Microbial production of lactic acid: the latest development. *Critical reviews in biotechnology*, 36(6), 967-977.  
<https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1066305>

Kalita, N. K., Damare, N. A., Hazarika, D., Bhagabati, P., Kalamdhad, A., & Katiyar, V. (2021). Biodegradation and characterization study of compostable PLA

bioplastic containing algae biomass as potential degradation accelerator. *Environmental Challenges*, 3, 100067. <https://doi.org/10.1016/j.envc.2021.100067>

Karamanlioglu, M., & Robson, G. D. (2013). The influence of biotic and abiotic factors on the rate of degradation of poly (lactic) acid (PLA) coupons buried in compost and soil. *Polymer degradation and stability*, 98(10), 2063-2071. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2013.07.004>

Karimi-Avargani, M., Bazooyar, F., Biria, D., Zamani, A., & Skrifvars, M. (2020). The special effect of the *Aspergillus flavus* and its enzymes on biological degradation of the intact polylactic acid (PLA) and PLA-Jute composite. *Polymer Degradation and Stability*, 179, 109295. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2020.109295>

Kervran, M., Vagner, C., Cochez, M., Ponçot, M., Saeb, M. R., & Vahabi, H. (2022). Thermal degradation of polylactic acid (PLA)/polyhydroxybutyrate (PHB) blends: A systematic review. *Polymer Degradation and Stability*, 201, 109995. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2022.109995>

Khoury, N. G., Bahú, J. O., Blanco-Llamero, C., Severino, P., Concha, V. O., & Souto, E. B. (2024). Polylactic acid (PLA): Properties, synthesis, and biomedical applications-A review of the literature. *Journal of Molecular Structure*, 138243. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138243>

Kim, K. W., & Woo, S. I. (2002). Synthesis of high-molecular-weight poly (L-lactic acid) by direct polycondensation. *Macromolecular chemistry and physics*, 203(15), 2245-2250.

Kim, Y. S., Jang, J. Y., Park, S. J., & Um, B. H. (2018). Dilute sulfuric acid fractionation of Korean food waste for ethanol and lactic acid production by yeast. *Waste Management*, 74, 231-240. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2018.01.012>

Komesu, A., de Oliveira, J. A. R., da Silva Martins, L. H., Maciel Filho, R. (2017). Lactic acid production to purification: a review. *BioResources*, 12(2), 4364–4383. <http://dx.doi.org/10.15376/biores.12.2.4364-4383>

Kuo, Y. C., Yuan, S. F., Wang, C. A., Huang, Y. J., Guo, G. L., & Hwang, W. S. (2015). Production of optically pure l-lactic acid from lignocellulosic hydrolysate by using a newly isolated and d-lactate dehydrogenase gene-deficient *Lactobacillus paracasei* strain. *Bioresource Technology*, 198, 651-657.

<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2015.09.071>

Laput, O., Vasenina, I., Salvadori, M. C., Savkin, K., Zuza, D., & Kurzina, I. (2019). Low-temperature plasma treatment of polylactic acid and PLA/HA composite material. *Journal of Materials Science*, 54(17), 11726-11738.

<https://doi.org/10.1007/s10853-019-03693-4>

Lee, J., & Kim, S. (2019). Heavy metal removal by chemical precipitation: Mechanisms and applications. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(4), 103296. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103296>

Li, G., Zhao, M., Xu, F., Yang, B., Li, X., Meng, X., ... & Li, Y. (2020). Synthesis and biological application of polylactic acid. *Molecules*, 25(21), 5023.

<http://dx.doi.org/10.3390/molecules25215023>

Li, Y., Chen, X., & Zhang, H. (2021). Selective removal of organic acids during lactic acid purification using weakly basic anion exchange resins. *Journal of Cleaner Production*, 315, 128164. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.128164>

Liaud, N., Rosso, M. N., Fabre, N., Crapart, S., Herpoël-Gimbert, I., Sigoillot, J. C., ... & Levasseur, A. (2015). L-lactic acid production by *Aspergillus brasiliensis* overexpressing the heterologous *ldha* gene from *Rhizopus oryzae*. *Microbial Cell Factories*, 14, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12934-015-0249-x>

Limsukon, W., Rubino, M., Rabnawaz, M., Lim, L. T., & Auras, R. (2023). Hydrolytic degradation of poly (lactic acid): Unraveling correlations between temperature and the three phase structures. *Polymer Degradation and Stability*, 217, 110537. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2023.110537>

Liu, P., Zheng, Z., Xu, Q., Qian, Z., Liu, J., & Ouyang, J. (2018). Valorization of dairy waste for enhanced D-lactic acid production at low cost. *Process Biochemistry*, 71, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.05.014>

Liu, Y., Fu, X., Wang, Y., & Wang, J. (2016, January). D-lactic acid production from waste paper by recombinant *Escherichia coli* JH13. In *2016 International Conference on Civil, Transportation and Environment* (pp. 1054-1057). Atlantis Press.

López-Gómez, J. P., Unger, P., Schneider, R., & Venus, J. (2020). From upstream to purification: production of lactic acid from the organic fraction of municipal solid waste. *Waste and Biomass Valorization*, *11*, 5247-5254. <https://doi.org/10.1007/s12649-020-00992-9>

Lu, Y., Lv, Q., Liu, B., & Liu, J. (2019). Immobilized *Candida antarctica* lipase B catalyzed synthesis of biodegradable polymers for biomedical applications. *Biomaterials science*, *7*(12), 4963-4983. <https://doi.org/10.1039/C9BM00716D>

Macedo, J. V. C., de Barros Ranke, F. F., Escaramboni, B., Campioni, T. S., Núñez, E. G. F., & de Oliva Neto, P. (2020). Cost-effective lactic acid production by fermentation of agro-industrial residues. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, *27*, 101706. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101706>

MacNeill, G. J., Mehrpouyan, S., Minow, M. A., Patterson, J. A., Tetlow, I. J., & Emes, M. J. (2017). Starch as a source, starch as a sink: the bifunctional role of starch in carbon allocation. *Journal of experimental botany*, *68*(16), 4433-4453. <https://doi.org/10.1093/jxb/erx291>

Maharana, T., Mohanty, B., & Negi, Y. S. (2009). Melt–solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability. *Progress in polymer science*, *34*(1), 99-124. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2008.10.001>

Manavitehrani, I., Fathi, A., Badr, H., Daly, S., Negahi Shirazi, A., & Dehghani, F. (2016). Biomedical applications of biodegradable polyesters. *Polymers*, *8*(1), 20. <https://doi.org/10.3390/polym8010020>

Maragkaki, A., Malliaros, N. G., Sampathianakis, I., Lolos, T., Tsompanidis, C., & Manios, T. (2023). Evaluation of Biodegradability of Polylactic Acid and Compostable Bags from Food Waste under Industrial Composting. *Sustainability*, *15*(22), 15963. <http://dx.doi.org/10.3390/su152215963>

Marcus, J. B. (2013). Carbohydrate basics: sugars, starches and fibers in foods and health. *Culinary Nutrition*, 149-187. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-391882-6.00004-2>

Martinez, V. K., Arias, T. M. J., Useche, J., & Escobar, M. D. (2022). Thermoplastic starch (TPS)/polylactic acid (PLA) blending methodologies: A review. *Journal of Polymers and the Environment*, 30(1), 75-91. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10924-021-02207-1>

Mehrdad, A., Shekaari, H., & Noorani, N. (2018). Density, speed of sound, viscosity, and conductivity of lactic acid in the aqueous solutions of polyethylene glycol at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 255, 454-461. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2018.01.184>

Merkel, A., Vavro, M., Čopák, L., Dvořák, L., Ahrné, L., & Ruchti, C. (2023). Lactose mother liquor stream valorisation using an effective electrodialytic process. *Membranes*, 13(1), 29. <https://doi.org/10.3390/membranes13010029>

Metkar, S., Sathe, V., Rahman, I., Idage, B., & Idage, S. (2019). Ring opening polymerization of lactide: kinetics and modeling. *Chemical Engineering Communications*, 206(9), 1159-1167. <https://doi.org/10.1080/00986445.2018.1550395>

Mezzasalma, L., Dove, A. P., & Coulembier, O. (2017). Organocatalytic ring-opening polymerization of L-lactide in bulk: A long standing challenge. *European Polymer Journal*, 95, 628-634. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.05.013>

Mifsud, S., Refalo, P., & Rochman, A. (2023). Biodegradable polymers for cosmetic packaging: A technical and life cycle perspective. In *Mater. Res. Proc* (Vol. 28, p. 2024). <http://dx.doi.org/10.21741/9781644902479-217>

Millican, J. M., & Agarwal, S. (2021). Plastic pollution: a material problem?. *Macromolecules*, 54(10), 4455-4469. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c02814>

Nielsen, T. D., Hasselbalch, J., Holmberg, K., & Stripple, J. (2020). Politics and the plastic crisis: A review throughout the plastic life cycle. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Energy and Environment*, 9(1), e360. <https://doi.org/10.1002/wene.360>

Nikulin, M., & Švedas, V. (2021). Prospects of using biocatalysis for the synthesis and modification of polymers. *Molecules*, *26*(9), 2750. <https://doi.org/10.3390/molecules26092750>

Novy, V., Brunner, B., & Nidetzky, B. (2018). L-Lactic acid production from glucose and xylose with engineered strains of *Saccharomyces cerevisiae*: aeration and carbon source influence yields and productivities. *Microbial Cell Factories*, *17*, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0905-z>

Ojo, A. O., & de Smidt, O. (2023). Lactic acid: a comprehensive review of production to purification. *Processes*, *11*(3), 688. <https://doi.org/10.3390/pr11030688>

Panda, S. K., Mishra, S. S., Kayitesi, E., & Ray, R. C. (2016). Microbial-processing of fruit and vegetable wastes for production of vital enzymes and organic acids: Biotechnology and scopes. *Environmental research*, *146*, 161-172. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.035>

Peetermans, A., Foulquié-Moreno, M. R., & Thevelein, J. M. (2021). Mechanisms underlying lactic acid tolerance and its influence on lactic acid production in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbial Cell*, *8*(6), 111. <https://doi.org/10.15698/mic2021.06.751>

Pellis, A., Acero, E. H., Weber, H., Obersriebnig, M., Breinbauer, R., Srebotnik, E., & Guebitz, G. M. (2015). Biocatalyzed approach for the surface functionalization of poly (L-lactic acid) films using hydrolytic enzymes. *Biotechnology journal*, *10*(11), 1739-1749. <https://doi.org/10.1002/biot.201500074>

Pérez-Morales, G., Caspeta, L., Merino, E., Cevallos, M. A., Gosset, G., & Martinez, A. (2024). Simultaneous saccharification and fermentation for d-lactic acid production using a metabolically engineered *Escherichia coli* adapted to high temperature. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, *17*(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s13068-024-02579-1>

Piotrowska, A., Czerwińska-Ledwig, O., Serdiuk, M., Serdiuk, K., & Pilch, W. (2020). Composition of scrub-type cosmetics from the perspective of product ecology

and microplastic content. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 12, 75-81. <https://doi.org/10.1007/s13530-020-00051-9>

Pohanka, M. (2020). D-lactic acid as a metabolite: toxicology, diagnosis, and detection. *BioMed Research International*, 2020(1), 3419034. <https://doi.org/10.1155/2020/3419034>

Rabha, J., Devi, S. P., Das, S., Roy, N., & Jha, D. K. (2023). Microbial conversion of biomass to value-added chemicals. *Value-Addition in Agri-food Industry Waste Through Enzyme Technology*, 37-64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89928-4.00018-3>

Rajendran, A., & Thangavelu, V. (2021). Use of natural sorbents for color removal in organic acid purification: An overview. *Environmental Chemistry Letters*, 19(2), 1547–1564. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01119-5>

Rawoof, S. A. A., Kumar, P. S., Devaraj, K., Devaraj, T., & Subramanian, S. (2020). Enhancement of lactic acid production from food waste through simultaneous saccharification and fermentation using selective microbial strains. *Biomass Conversion and Biorefinery*, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s13399-020-00998-2>

Reddy, L. V., Kim, Y. M., Yun, J. S., Ryu, H. W., & Wee, Y. J. (2016). L-Lactic acid production by combined utilization of agricultural bioresources as renewable and economical substrates through batch and repeated-batch fermentation of *Enterococcus faecalis* RKY1. *Bioresource technology*, 209, 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.02.115>

Ren, Y., Wang, X., Li, Y., Li, Y. Y., & Wang, Q. (2022). Lactic acid production by fermentation of biomass: recent achievements and perspectives. *Sustainability*, 14(21), 14434. <https://doi.org/10.3390/su142114434>

Riaz, S., Fatima, N., Rasheed, A., Riaz, M., Anwar, F., & Khatoun, Y. (2018). Metabolic engineered biocatalyst: a solution for PLA based problems. *International journal of biomaterials*, 2018(1), 1963024. <https://doi.org/10.1155/2018/1963024>

Roman-Ramirez, L. A., McKeown, P., Shah, C., Abraham, J., Jones, M. D., & Wood, J. (2020). Chemical degradation of end-of-life poly (lactic acid) into methyl lactate

by a Zn (II) complex. *Industrial & engineering chemistry research*, 59(24), 11149-11156.  
<https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c01122>

Ruiz, E., Orozco, V. H., Hoyos, L. M., & Giraldo, L. F. (2022). Study of sonication parameters on PLA nanoparticles preparation by simple emulsion-evaporation solvent technique. *European Polymer Journal*, 173, 111307.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111307>

Saba, B., Bharathidasan, A. K., Ezeji, T. C., & Cornish, K. (2023). Characterization and potential valorization of industrial food processing wastes. *Science of the Total Environment*, 868, 161550. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161550>

Sacha, G. A., Saffell-Clemmer, W., Abram, K., & Akers, M. J. (2010). Practical fundamentals of glass, rubber, and plastic sterile packaging systems. *Pharmaceutical development and technology*, 15(1), 6-34. <https://doi.org/10.3109/10837450903511178>

Sahayaraj, A. F., Muthukrishnan, M., Kumar, R. P., Ramesh, M., & Kannan, M. (2021, April). PLA based bio composite reinforced with natural fibers—review. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 1145, No. 1, p. 012069). IOP Publishing. <http://dx.doi.org/10.1088/1757-899X/1145/1/012069>

Salusjärvi, L., Ojala, L., Peddinti, G., Lienemann, M., Jouhten, P., Pitkänen, J. P., & Toivari, M. (2022). Production of biopolymer precursors beta-alanine and L-lactic acid from CO<sub>2</sub> with metabolically versatile *Rhodococcus opacus* DSM 43205. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 989481.  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.989481>

Santivarangkna, C., Kulozik, U., & Foerst, P. (2007). Alternative drying processes for the industrial preservation of lactic acid starter cultures. *Biotechnology progress*, 23(2), 302-315. <http://dx.doi.org/10.1021/bp060268f>

Santos-Corona, A. M., Lázaro-Mixteco, P. E., Vargas-Tah, A. A., & Castro-Montoya, A. J. (2022). Lactic acid production from food waste using the lactogenic *Escherichia coli* strain JU15: optimization of reducing sugar recovery. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 97(3), 668-675.  
<https://doi.org/10.1002/jctb.6949>

Sawiphak, S., & Wongjiratthiti, A. (2021). Optimisation of Culture Conditions for PLA-food-packaging Degradation by *Bacillus* sp. SNRUSA4. *Pertanika Journal of Science & Technology*, 29(1).

Shalem, A., Yehezkeli, O., & Fishman, A. (2024). Enzymatic degradation of polylactic acid (PLA). *Applied Microbiology and Biotechnology*, 108(1), 413. <https://doi.org/10.1007/s00253-024-13212-4>

Shao, Z., Kumagai, S., Saito, Y., & Yoshioka, T. (2024). Characteristics of the steam degradation of poly (lactic acid) and poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate). *Polymer Journal*, 56(4), 455-462. <https://doi.org/10.1038/s41428-024-00883-z>

Silva, R. R. A., Marques, C. S., Arruda, T. R., Teixeira, S. C., & de Oliveira, T. V. (2023). Biodegradation of polymers: stages, measurement, standards and prospects. *Macromol*, 3(2), 371-399. <https://doi.org/10.3390/macromol3020023>

Strathmann, H. (2010). Electrodialysis, a mature technology with a multitude of new applications. *Desalination*, 264(3), 268–288. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2010.04.069>

Sun, C., Wei, S., Tan, H., Huang, Y., & Zhang, Y. (2022). Progress in upcycling polylactic acid waste as an alternative carbon source: A review. *Chemical Engineering Journal*, 446, 136881. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136881>

Swetha, T. A., Bora, A., Mohanrasu, K., Balaji, P., Raja, R., Ponnuchamy, K., ... & Arun, A. (2023). A comprehensive review on polylactic acid (PLA)–Synthesis, processing and application in food packaging. *International Journal of Biological Macromolecules*, 234, 123715. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123715>

Tanaka, Y. (2007). Ion exchange membranes: Fundamentals and applications. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-12870-X>

Teixeira, S., Eblagon, K. M., Miranda, F., R. Pereira, M. F., & Figueiredo, J. L. (2021). Towards controlled degradation of poly (lactic) acid in technical applications. *C*, 7(2), 42. <https://doi.org/10.3390/c7020042>

Theodorou, A., Raptis, V., Baltzaki, C. I. M., Manios, T., Harmandaris, V., & Velonia, K. (2023). Synthesis and Modeling of Poly (L-lactic acid) via Polycondensation of L-Lactic Acid. *Polymers*, 15(23), 4569. <https://doi.org/10.3390/polym15234569>

Todea, A., Dreavă, D. M., Benea, I. C., Bîtcă, I., Peter, F., & Boeriu, C. G. (2021). Achievements and trends in biocatalytic synthesis of specialty polymers from biomass-derived monomers using lipases. *Processes*, 9(4), 646. <https://doi.org/10.3390/pr9040646>

Trivedi, A. K., Gupta, M. K., & Singh, H. (2023). PLA based biocomposites for sustainable products: A review. *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*, 6(4), 382-395. <https://doi.org/10.1016/j.aiepr.2023.02.002>

Unban, K., Puangkhankham, N., Kanpiengjai, A., Govindarajan, R. K., Kalaimurugan, D., & Khanongnuch, C. (2020). Improvement of polymer grade L-lactic acid production using *Lactobacillus rhamnosus* SCJ9 from low-grade cassava chips by simultaneous saccharification and fermentation. *Processes*, 8(9), 1143. <https://doi.org/10.3390/pr8091143>

Vaidya, A. N., Pandey, R. A., Mudliar, S., Kumar, M. S., Chakrabarti, T., & Devotta, S. (2005). Production and recovery of lactic acid for polylactide—an overview. *Critical reviews in environmental science and technology*, 35(5), 429-467. <http://dx.doi.org/10.1080/10643380590966181>

Vašíček, A., Lenfeld, P., & Běhálek, L. (2023). Degradation of polylactic acid polymer and biocomposites exposed to controlled climatic ageing: Mechanical and thermal properties and structure. *Polymers*, 15(14), 2977. <https://doi.org/10.3390/polym15142977>

Velghe, I., Buffel, B., Vandeginste, V., Thielemans, W., & Desplentere, F. (2023). Review on the Degradation of Poly (lactic acid) during Melt Processing. *Polymers*, 15(9), 2047. <https://doi.org/10.3390/polym15092047>

Vlachopoulos, A., Karlioti, G., Balla, E., Daniilidis, V., Kalamas, T., Stefanidou, M., ... & Bikiaris, D. N. (2022). Poly (lactic acid)-based microparticles for drug delivery

applications: an overview of recent advances. *Pharmaceutics*, 14(2), 359.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020359>

Wakai, S., Yoshie, T., Asai-Nakashima, N., Yamada, R., Ogino, C., Tsutsumi, H., ... & Kondo, A. (2014). L-lactic acid production from starch by simultaneous saccharification and fermentation in a genetically engineered *Aspergillus oryzae* pure culture. *Bioresource technology*, 173, 376-383.  
<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2014.09.094>

Wang, J., Liu, Y., & Xu, B. (2022). Application of nanofiltration membranes in purification of lactic acid: performance and fouling behavior. *Separation and Purification Technology*, 281, 119946. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2021.119946>

Wang, X., Liu, Y., & Chen, H. (2023). Nanofiltration membranes for selective ion removal: Recent advances and applications. *Membranes*, 13(7), 643.  
<https://doi.org/10.3390/membranes13070643>

Wang, Y., Tashiro, Y., & Sonomoto, K. (2015). Fermentative production of lactic acid from renewable materials: Recent achievements, prospects, and limits. *Journal of bioscience and bioengineering*, 119(1), 10-18.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2014.06.003>

Watanabe, M., Techapun, C., Kuntiya, A., Leksawasdi, N., Seesuriyachan, P., Chaiyaso, T., ... & Nakamura, K. (2017). Extracellular protease derived from lactic acid bacteria stimulates the fermentative lactic acid production from the by-products of rice as a biomass refinery function. *Journal of bioscience and bioengineering*, 123(2), 245-251.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2016.08.011>

Widiastuti, N., Wu, H., Ang, H. M., & Zhang, D. (2011). Removal of ammonium from greywater using natural zeolite. *Desalination*, 277(1-3), 15-23.  
<https://doi.org/10.1016/j.desal.2011.04.002>

Wirginia, T. (2023). Fouling of the nanofiltration membrane NF270 used for separation of fermentation broths: Impact of feed pretreatment process. *Processes*, 11(3), 817. <https://doi.org/10.3390/pr11030817>

Wong, D. E., Dai, M., Talbert, J. N., Nugen, S. R., & Goddard, J. M. (2014). Biocatalytic polymer nanofibers for stabilization and delivery of enzymes. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, *110*, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2014.09.007>

Wu, L. J., Lee, W., Ganta, P. K., Chang, Y. L., Chang, Y. C., & Chen, H. Y. (2023). Multinuclear metal catalysts in ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone and lactide: Cooperative and electronic effects between metal centers. *Coordination Chemistry Reviews*, *475*, 214847. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214847>

Wu, Y., Gao, X., Wu, J., Zhou, T., Nguyen, T. T., & Wang, Y. (2023). Biodegradable polylactic acid and its composites: Characteristics, processing, and sustainable applications in sports. *Polymers*, *15*(14), 3096. <https://doi.org/10.3390/polym15143096>

Yang, L., Lübeck, M., & Lübeck, P. S. (2017). Aspergillus as a versatile cell factory for organic acid production. *Fungal Biology Reviews*, *31*(1), 33-49. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2016.11.001>

Yankov, D. (2022). Fermentative lactic acid production from lignocellulosic feedstocks: from source to purified product. *Frontiers in Chemistry*, *10*, 823005. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.823005>

Yousif, E., & Haddad, R. (2013). Photodegradation and photostabilization of polymers, especially polystyrene. *SpringerPlus*, *2*, 1-32. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-398>

Yuan, S. F., Hsu, T. C., Wang, C. A., Jang, M. F., Kuo, Y. C., Alper, H. S., ... & Hwang, W. S. (2018). Production of optically pure l (+)-lactic acid from waste plywood chips using an isolated thermotolerant *Enterococcus faecalis* SI at a pilot scale. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, *45*(11), 961-970. <https://doi.org/10.1007/s10295-018-2078-5>

Zain, N. A. M., Ariff, A. B., & Hassan, M. A. (2021). Recent advances in lactic acid purification: A review. *Bioresources and Bioprocessing*, *8*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s40643-021-00406-2>

Zaini, N. A. M., Ariff, A. B., & Hassan, M. A. (2023). Lactic acid production using sugarcane juice as an alternative substrate and purification through ion-exchange resins. *Fermentation*, 9(10), 879. <https://doi.org/10.3390/fermentation9100879>

Zhang, L., Li, X., Yong, Q., Yang, S. T., Ouyang, J., & Yu, S. (2015). Simultaneous saccharification and fermentation of xylo-oligosaccharides manufacturing waste residue for l-lactic acid production by *Rhizopus oryzae*. *Biochemical Engineering Journal*, 94, 92-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bej.2014.11.020>

Zhang, R., Ma, S., Li, L., Zhang, M., Tian, S., Wang, D., ... & Wang, X. (2021). Comprehensive utilization of corn starch processing by-products: A review. *Grain & Oil Science and Technology*, 4(3), 89-107. <https://doi.org/10.1016/j.gaost.2021.08.003>

Zhang, Y., Yoshida, M., & Vadlani, P. V. (2018). Biosynthesis of D-lactic acid from lignocellulosic biomass. *Biotechnology letters*, 40, 1167-1179. <https://doi.org/10.1007/s10529-018-2588-2>

Zhang, Z., Tsapekos, P., Alvarado-Morales, M., & Angelidaki, I. (2021). Bio-augmentation to improve lactic acid production from source-sorted organic household waste. *Journal of cleaner production*, 279, 123714. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.123714>

Zhao, F., Sun, Q., & Wu, L. (2023). Advances in chemical extraction methods for lactic acid purification: challenges and opportunities. *Separation Science and Technology*, 58(4), 567–578. <https://doi.org/10.1080/01496395.2022.2106543>

Zhao, H., Nathaniel, G. A., & Merenini, P. C. (2017). Enzymatic ring-opening polymerization (ROP) of lactides and lactone in ionic liquids and organic solvents: digging the controlling factors. *RSC advances*, 7(77), 48639-48648. <https://doi.org/10.1039/C7RA09038B>

Zhao, Q., Xu, T., & Chung, T. S. (2004). Electrodialysis for ion removal and recovery: Process fundamentals and applications. *Separation and Purification Technology*, 37(3), 137–150. [https://doi.org/10.1016/S1383-5866\(03\)00100-5](https://doi.org/10.1016/S1383-5866(03)00100-5)




Zhao, W. J., Liu, G. E., Tian, Y., Song, S. M., & Li, L. (2021). What's new in trauma 2020. *Chinese Journal of Traumatology*, 24(02), 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2021.02.001>




Zou, L., Ouyang, S., Hu, Y., Zheng, Z., & Ouyang, J. (2021). Efficient lactic acid production from dilute acid-pretreated lignocellulosic biomass by a synthetic consortium of engineered *Pseudomonas putida* and *Bacillus coagulans*. *Biotechnology for Biofuels*, 14, 1-14. <https://doi.org/10.1186/s13068-021-02078-7>

Гажала, В. (2025, March 14). Павло Зібров зробив чесне зізнання про ін'єкції краси: що в своїй зовнішності артист покращує. *TCH.Ua*. <https://tsn.ua/glamur/pavlo-zibrov-zrobiv-chesne-ziznannya-pro-in-yekciyi-krasi-scho-v-svoyiy-zovnishnosti-artist-pokraschuye-2785335.html>

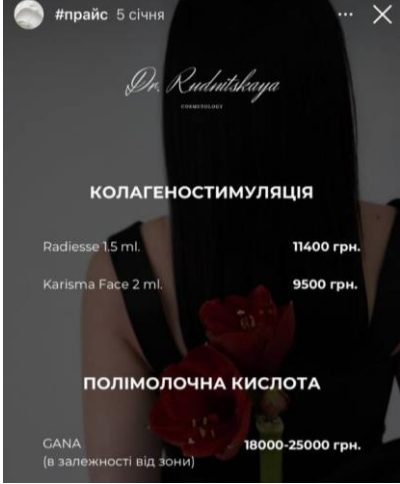
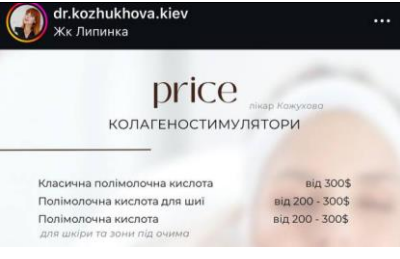


Карлаш, Ю. В. Основи проектування біотехнологічних виробництв [Електронний ресурс] : навч. посібник / Ю. В. Карлаш, В. О. Красінько ; Національний університет харчових технологій. – Київ : НУХТ, 2022. – 373 с.

## ДОДАТОК 1

Нікнейм косметолога/ клініки в Instagram	Посилання на сторінку	Скріншот-підтвердження
dr.marmeliuk_alina	<a href="https://www.instagram.com/dr.marmeliuk_alina">https://www.instagram.com/dr.marmeliuk_alina</a>	
dr.chupryna_marie	<a href="https://www.instagram.com/dr.chupryna_marie">https://www.instagram.com/dr.chupryna_marie</a>	
dr.larisa_leonova	<a href="https://www.instagram.com/dr.larisa_leonova">https://www.instagram.com/dr.larisa_leonova</a>	

<p>dr.dariya.hatska</p>	<p><a href="https://www.instagram.com/dr.dariya.hatska">https://www.instagram.com/dr.dariya.hatska</a></p>	 <p><b>PRICE LIST</b> DR.DARIYA HATSKA</p> <p><b>КОЛАГЕНОСТИМУЛЮЮЧІ МЕТОДИКИ</b></p> <table border="1"> <tr><td>Векторний ліфтинг Radiesse 1.5 ml</td><td>280€</td></tr> <tr><td>Векторний ліфтинг Radiesse 3.0 ml</td><td>450€</td></tr> <tr><td>Векторний ліфтинг Radiesse 4.5 ml</td><td>650€</td></tr> <tr><td>Колагенотерапія Karisma 2.0 ml</td><td>180€</td></tr> <tr><td>Колагенотерапія Nihya</td><td>150€</td></tr> <tr><td>Наполуса (гідроксиапатит + ГК)</td><td>280€</td></tr> <tr><td>Полімолочна кислота JuveLock (навколо очей)</td><td>220€</td></tr> <tr><td>Полімолочна кислота JuveLock (обличчя/шия/декольте)</td><td>350€</td></tr> <tr><td>Полімолочна кислота JuveLock (обличчя+шия)</td><td>450€</td></tr> <tr><td>Полімолочна кислота JuveLock (обличчя+шия+декольте)</td><td>550€</td></tr> <tr><td>Полімолочна кислота Lenisna (обличчя, шия)</td><td>550€</td></tr> <tr><td>Полімолочна кислота GANAV 1.5 ml</td><td>400€</td></tr> <tr><td>Полімолочна кислота GANAV + гіалуронова кислота 1.5 ml</td><td>580€</td></tr> </table>	Векторний ліфтинг Radiesse 1.5 ml	280€	Векторний ліфтинг Radiesse 3.0 ml	450€	Векторний ліфтинг Radiesse 4.5 ml	650€	Колагенотерапія Karisma 2.0 ml	180€	Колагенотерапія Nihya	150€	Наполуса (гідроксиапатит + ГК)	280€	Полімолочна кислота JuveLock (навколо очей)	220€	Полімолочна кислота JuveLock (обличчя/шия/декольте)	350€	Полімолочна кислота JuveLock (обличчя+шия)	450€	Полімолочна кислота JuveLock (обличчя+шия+декольте)	550€	Полімолочна кислота Lenisna (обличчя, шия)	550€	Полімолочна кислота GANAV 1.5 ml	400€	Полімолочна кислота GANAV + гіалуронова кислота 1.5 ml	580€
Векторний ліфтинг Radiesse 1.5 ml	280€																											
Векторний ліфтинг Radiesse 3.0 ml	450€																											
Векторний ліфтинг Radiesse 4.5 ml	650€																											
Колагенотерапія Karisma 2.0 ml	180€																											
Колагенотерапія Nihya	150€																											
Наполуса (гідроксиапатит + ГК)	280€																											
Полімолочна кислота JuveLock (навколо очей)	220€																											
Полімолочна кислота JuveLock (обличчя/шия/декольте)	350€																											
Полімолочна кислота JuveLock (обличчя+шия)	450€																											
Полімолочна кислота JuveLock (обличчя+шия+декольте)	550€																											
Полімолочна кислота Lenisna (обличчя, шия)	550€																											
Полімолочна кислота GANAV 1.5 ml	400€																											
Полімолочна кислота GANAV + гіалуронова кислота 1.5 ml	580€																											
<p>method.clinic</p>	<p><a href="https://www.instagram.com/method.clinic">https://www.instagram.com/method.clinic</a></p>	 <p>Price 16 травня 2024 р.</p> <p><b>ДЕРМАТОЛОГІЯ.</b></p> <p><b>БЛАНШИНГ — ЗАПОВНЕННЯ ЗАЛОМІВ</b></p> <table border="1"> <tr><td>Belotero Soft 1 ml</td><td>200€</td></tr> <tr><td>Belotero Balance 1 ml</td><td>220€</td></tr> </table> <p><b>ВЕКТОРНИЙ ЛІФТИНГ RADIESSE</b></p> <table border="1"> <tr><td>Radiesse 1.5 ml</td><td>300€</td></tr> </table> <p><b>ПОЛІМОЛОЧНА КИСЛОТА JUVELOOK/LENISNA</b></p> <table border="1"> <tr><td>JuveLook Зона навколо очей</td><td>250€</td></tr> <tr><td>JuveLook Обличчя/Шия</td><td>480€</td></tr> <tr><td>Lenisna Обличчя/Шия/Тіло</td><td>580€</td></tr> </table> <p>—10% НА ВИКОРИСТАННЯ 2-Х ТА БІЛЬШЕ ФІЛЕРІВ ПІД ЧАС ОДНОГО ВІЗИТУ</p> <p>Розрахунок відбувається за курсом продажу €/\$/ за гривню, який встановлюється у відділенні "ПриватБанк" на початок банківського дня.</p>	Belotero Soft 1 ml	200€	Belotero Balance 1 ml	220€	Radiesse 1.5 ml	300€	JuveLook Зона навколо очей	250€	JuveLook Обличчя/Шия	480€	Lenisna Обличчя/Шия/Тіло	580€														
Belotero Soft 1 ml	200€																											
Belotero Balance 1 ml	220€																											
Radiesse 1.5 ml	300€																											
JuveLook Зона навколо очей	250€																											
JuveLook Обличчя/Шия	480€																											
Lenisna Обличчя/Шия/Тіло	580€																											
<p>dr.kpolishchuk</p>	<p><a href="https://www.instagram.com/dr.kpolishchuk">https://www.instagram.com/dr.kpolishchuk</a></p>	 <p>Вартість 4 березня</p> <p><b>PRICE</b> Ін'єкційна косметологія</p> <p><b>Векторний ліфтинг</b></p> <table border="1"> <tr><td>Radiesse</td><td>1,5 ml</td><td>9 500 грн</td></tr> <tr><td></td><td>3 ml</td><td>18 000 грн</td></tr> <tr><td>Sculptra</td><td>8 ml</td><td>16 000 грн</td></tr> <tr><td>JuveLook</td><td>8 ml</td><td>16 000 грн</td></tr> <tr><td>lenisna</td><td>20 ml</td><td>16 000 грн</td></tr> </table>	Radiesse	1,5 ml	9 500 грн		3 ml	18 000 грн	Sculptra	8 ml	16 000 грн	JuveLook	8 ml	16 000 грн	lenisna	20 ml	16 000 грн											
Radiesse	1,5 ml	9 500 грн																										
	3 ml	18 000 грн																										
Sculptra	8 ml	16 000 грн																										
JuveLook	8 ml	16 000 грн																										
lenisna	20 ml	16 000 грн																										

<p>dr.ksenia_palamarenko</p>	<p><a href="https://www.instagram.com/dr.ksenia_palamarenko">https://www.instagram.com/dr.ksenia_palamarenko</a></p>	
<p>virovka_beauty_clinic</p>	<p><a href="https://www.instagram.com/virovka_beauty_clinic">https://www.instagram.com/virovka_beauty_clinic</a></p>	
<p>dr.natalibatura_clinic</p>	<p><a href="https://www.instagram.com/dr.natalibatura_clinic">https://www.instagram.com/dr.natalibatura_clinic</a></p>	

<p>dr.rudnitskaya</p>	<p><a href="https://www.instagram.com/dr.rudnitskaya">https://www.instagram.com/dr.rudnitskaya</a></p>	 <p>#прайс 5 січня</p> <p><i>Dr. Rudnitskaya</i></p> <p><b>КОЛАГЕНОСТИМУЛЯЦІЯ</b></p> <p>Radiesse 1.5 ml. <b>11400 грн.</b></p> <p>Karisma Face 2 ml. <b>9500 грн.</b></p> <p><b>ПОЛІМОЛОЧНА КИСЛОТА</b></p> <p>CANA (в залежності від зони) <b>18000-25000 грн.</b></p>										
<p>dr.kozhukhova.kiev</p>	<p><a href="https://www.instagram.com/dr.kozhukhova.kiev">https://www.instagram.com/dr.kozhukhova.kiev</a></p>	 <p>dr.kozhukhova.kiev Жк. Липинка</p> <p><b>price</b> ЛІКАР Козьжуківа</p> <p><b>КОЛАГЕНОСТИМУЛЯТОРИ</b></p> <p>Класична полімолочна кислота від 300\$</p> <p>Полімолочна кислота для шиї від 200 - 300\$</p> <p>Полімолочна кислота для шкіри та зони під очима від 200 - 300\$</p>										
<p>olena.afonasieva</p>	<p><a href="https://www.instagram.com/olena.afonasieva">https://www.instagram.com/olena.afonasieva</a></p>	 <p>PRICE ПРАЙС 3 апреля</p> <p><i>Polylactic acid</i> Полімолочна кислота</p> <table border="0"> <tr> <td>AestheFill 200</td> <td>400€</td> </tr> <tr> <td>AesPLLa</td> <td>380€</td> </tr> <tr> <td>Sculptra</td> <td>480€</td> </tr> <tr> <td>Juvelook (очі)</td> <td>850\$</td> </tr> <tr> <td>Juvelook (очі,шия)</td> <td>1500\$</td> </tr> </table>	AestheFill 200	400€	AesPLLa	380€	Sculptra	480€	Juvelook (очі)	850\$	Juvelook (очі,шия)	1500\$
AestheFill 200	400€											
AesPLLa	380€											
Sculptra	480€											
Juvelook (очі)	850\$											
Juvelook (очі,шия)	1500\$											
<p>new_derm_clinic</p>	<p><a href="https://www.instagram.com/new_derm_clinic">https://www.instagram.com/new_derm_clinic</a></p>	 <p>PRICE Price 12 марта</p> <p><b>ІН'ЕКЦІЇ КРАСИ</b></p> <p><b>КОНТУРНА ПЛАСТИКА</b> PHILLEX/JUVEDERM</p> <p>МІЖБРІВНА СКЛАДКА 1 ml - 5400 UAH/150 €</p> <p>ГУБИ 1 ml - 5400 UAH/200 €</p> <p>ВИЛИЦІ 1 ml - 5900 UAH/230 €</p> <p>НОСОГУБНІ ЗМОРШКИ 1 ml - 5400 UAH/200 €</p> <p>ПІДВОРІДДЯ 1 ml - 5900 UAH/200 €</p> <p><b>ПОЛІМОЛОЧНА КИСЛОТА</b></p> <p>JUVELOOK</p> <p>ОЧІ+ОБЛИЧЧЯ+ШИЯ 21000 UAH</p>										