

Міністерство освіти і науки України

Одеський національний технологічний університет

Кафедра харчової хімії та експертизи



## ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА ДО КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

на тему:

«Технологічні основи та потенційні ризики  
виробництва стабілізованої ліпоєвої кислоти  
для оздоровчого харчування»

Здобувач

Котова Г.О.

(прізвище та ініціали студента)

2 курсу

ТМ – 65 групи

Керівники:

проф. Черно Н.К.

доц. Науменко К.І.

(посада, прізвище та ініціали)

**Кваліфікаційна робота допускається до захисту**

Рішення кафедри від 29.11.2022 р., протокол № 5.

Завідувачка кафедри ХХтаЕ \_\_\_\_\_

Антоніна КАПУСТЯН

(підпис)

(Ім'я ПРІЗВИЩЕ)

Одеса – 2022 рік

**Одеський національний технологічний університет**

(повне найменування вищого навчального закладу)

Факультет Технології та товарознавства харчових продуктів і продовольчого бізнесу

Кафедра Харчової хімії та експертизи

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 181 «Харчові технології»

Освітня програма «Технологічна експертиза та безпека харчової продукції»

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Зав. кафедри ХХтаЕ  
д.т.н., доц. Капустян А.І.

(підпис)

«    »

\_\_\_\_\_ 2022 р.

**З А В Д А Н Н Я**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА**

**Котова Ганна Олександрівна**

(прізвище, ім'я та по батькові)

**1. Тема роботи:**

«Технологічні основи та потенційні ризики виробництва стабілізованої ліпоєвої кислоти для оздоровчого харчування»

затверджена наказом ОНАХТ від 30.09.2021 р. №797-03

**2. Термін здачі здобувачем закінченої роботи: 01.12.2022**

**3. Вихідні дані роботи:** альфа-ліпоєва кислота, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, стабілізація альфа-ліпоєвої кислоти, небезпечні чинники

*Об'єкт дослідження:* технологія фізіологічно-функціональних харчових інгредієнтів

*Предмет дослідження:* альфа-ліпоєва кислота, целюлозні матриці

НАССР план

**4. Перелік питань, які потрібно розробити**

Вступ

РОЗДІЛ 1 Аналіз літературних джерел

РОЗДІЛ 2 Об'єкти та методи дослідження

РОЗДІЛ 3 Експериментальна частина

РОЗДІЛ 4 Технологічна частина

РОЗДІЛ 5 Охорона праці та навколишнього середовища

РОЗДІЛ 6 Інвестиційна привабливість розробки

Висновки

Список використаних джерел

**5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень)**

Презентація

## 6. Консультанти по роботі, із зазначенням розділів роботи, що стосуються їх

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв

7. Дата видачі завдання «15» вересня 2022 року

Керівники \_\_\_\_\_ Наталія ЧЕРНО  
(підпис)

\_\_\_\_\_ Кристина НАУМЕНКО  
(підпис)

Завдання прийняв до виконання \_\_\_\_\_ Ганна КОТОВА  
(підпис)

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів роботи	Примітка
<b>Підготування пояснювальної записки</b>			
1	Вступ	12.10.2022	
2	РОЗДІЛ 1 Аналіз літературних джерел	17.10.2022	
3	РОЗДІЛ 2 Об'єкти та методи дослідження	24.10.2022	
4	РОЗДІЛ 3 Експериментальна частина	02.11.2022	
5	РОЗДІЛ 4 Технологічна частина	07.11.2022	
6	РОЗДІЛ 5 Охорона праці та навколишнього середовища	11.11.2022	
7	РОЗДІЛ 6 Інвестиційна привабливість розробки	18.11.2022	
8	Висновки	22.11.2022	
9	Оформлення роботи	29.11.2022	
10	Оформлення презентації	05.12.2022	
11	<i>Термін подання роботи на кафедру</i>	06.12.2022	
12	<i>Зовнішнє рецензування</i>	14.12.2022	
13	<i>Захист дипломної роботи</i>	20.12.2022	

Здобувач-дипломник \_\_\_\_\_ Ганна КОТОВА  
(підпис) (прізвище та ініціали)

Керівники роботи \_\_\_\_\_ Наталія ЧЕРНО  
(підпис) (прізвище та ініціали)

\_\_\_\_\_ Кристина НАУМЕНКО  
(підпис) (прізвище та ініціали)

*Несу відповідальність за ідентичність електронного та друкованого варіантів кваліфікаційної роботи, даю згоду на обробку персональних даних та не заперечую проти розміщення кваліфікаційної роботи на офіційних web-ресурсах ОНТУ.*

*Підтверджую, що в кваліфікаційній роботі відсутні порушення норм академічної доброчесності.*

Здобувач-дипломник \_\_\_\_\_ Ганна КОТОВА

## АНОТАЦІЯ

**Тема:** «Технологічні основи та потенційні ризики виробництва стабілізованої ліпоєвої кислоти для оздоровчого харчування»

**Спеціальність:** 181 «Харчові технології»

**Освітня програма:** Технологічна експертиза та безпека харчової продукції

**Випускник за СВО «Магістр»:**

**Керівник:** проф. Черно Н.К., доц. Науменко К.І.

**Ключові слова:** альфа-ліпоєва кислота, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, стабілізація АЛК, небезпечні чинники.

Ліпоєва кислота є біологічно активною сполукою, яка володіє багатьма фізіологічними ефектами, які позитивно впливають на органи і системи організму людини, сприяють підтримці його функціонування у фізіологічних межах, це сульфурорганічна сполука, яка проявляє антиоксидантні властивості. Завдяки наявності асиметричного атому карбону у своїй структурі, вона має два енантіомера – R та S. З цих двох форм фізіологічно активною є саме R. До організму (у малих кількостях) вона потрапляє з продуктами харчування такими як: нирки, печінка, серце, м'ясо (свинина та яловичина), шпинат, рис та ін. АЛК широко використовується при ураженнях печінки, цукровому діабеті, для покращення пам'яті, контролю ваги та для утилізації глюкози. Проте її біодоступність досить обмежена і складає лише 30 %. Під дією сонячного світла та за високих температур вона руйнується і саме ці фактори перешкоджають її повноцінному засвоєнню організмом людини.

Зазначене вище зумовлює актуальність даної кваліфікаційної роботи, присвяченої розробленню стабільного комплексу АЛК з полісахаридною складовою як фізіологічно-функціонального харчового інгредієнту та визначенню факторів ризику її виробництва.

Мета кваліфікаційної роботи є розроблення способу стабілізації АЛК шляхом іммобілізації на целюлозних носіях для її використання як фізіологічно-функціонального харчового інгредієнту та принципів її технологічного втілення.

У першому розділі кваліфікаційної роботи узагальнили дані літературних джерел щодо відомостей про харчові джерела АЛК, особливості будови її молекули, фізико-хімічні та біологічні властивості, методи стабілізації та галузі використання.

Другий розділ присвячено розробленню схеми дослідження та пошуку методів проведення досліджень.

У третьому розділі експериментально оцінили можливість іммобілізації АЛК на целюлозних матрицях. У якості целюлозної матриці використовували целюлозу та мікрокристалічну целюлозу. Отримали іммобілізовану АЛК та визначити ступінь її стабільності;

Четвертий розділ присвячено технологічним основам виробництва стабілізованої АЛК та проведенню експертизи її виробництва. На основі аналізу небезпечних чинників розроблено план НАССР виробництва.

У п'ятому та шостому розділі визначені шляхи організації охорони праці та навколишнього середовища і розраховано техніко-економічне обґрунтування ефективності дослідження та впровадження його у виробництво відповідно.

Об'єкт дослідження: технологія фізіологічно-функціональних харчових інгредієнтів.

Предмет дослідження: АЛК, целюлозні матриці.

Наукова новизна одержаних результатів визначається тим, що в роботі вперше: розроблено спосіб отримання стабілізованої АЛК шляхом іммобілізації на целюлозних матрицях для підвищення її біодоступності.

Практична цінність визначається розробленням технологічних основ виробництва стабілізованої АЛК та встановленням небезпечних чинників її виробництва (НАССР-план).

Робота обсягом 90 сторінок складається із вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 53 найменувань (6 сторінок), 23 рисунка (16 сторінок), 25 таблиць (23 сторінки).

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	ст
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ «АЛИФА-ЛІПОЄВА КИСЛОТА ЯК ФІ- ЗІОЛОГІЧНО-ФІНКЦІОНАЛЬНИЙ ХАРЧОВИЙ ІНГРИДІЄНТ»	7
1.1 Загальні відомості про альфа-ліпоєву кислоту	9
1.1.1 Історія	9
1.1.2 Будова молекули	11
1.2 Фізико-хімічні та біологічні властивості	12
1.3 Біодоступність та методи її підвищення	15
1.4 Використання альфа-ліпоєвої кислоти	20
1.5 Перспективи використання целюлози для стабілізації альфа-ліпоєвої кислоти	26
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	31
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	32
2.1 Об'єкти дослідження	32
2.2 Методи дослідження альфа-ліпоєвої кислоти	33
2.2.1 Визначення фізико-хімічних показників альфа-ліпоєвої кислоти	33
2.2.2 Отримання стабілізованої альфа-ліпоєвої кислоти	34
2.2.3 Характеристика стабілізованої альфа-ліпоєвої кислоти	34
2.3 Методи дослідження полісахаридної складової	35
2.4 Способи статистичної обробки даних	37
2.5 Визначення КТК та ОПП	38
РОЗДІЛ 3. ОТРИМАННЯ СТАБІЛІЗОВАНОЇ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ХА- РАКТЕРИСТИКА	39
3.1 Дослідження фізико-хімічних властивостей альфа-ліпоєвої кислоти	39
3.1.1 Розчинність	39
3.1.2 Спектри поглинання	39
3.2 Отримання стабілізованої альфа-ліпоєвої кислоти та її характеристика	42
3.3 До питання про носії целюлозної природи	47
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	50
РОЗДІЛ 4. ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ВИРОБНИЦТВА СТАБІЛІЗОВАНОЇ АЛЬФА-ЛІ- ПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА АНАЛІЗ НЕБЕЗПЕЧНИХ ЧИННИКІВ ЇЇ ВИРОБНИЦТВА	51
4.1 Розробка технологічної схеми виробництва стабілізованої альфа-ліпоєвої кислоти	51
4.2 Аналіз небезпечних факторів виробництва стабілізованої альфа-ліпоєвої кислоти	55
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4	67
РОЗДІЛ 5 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА	68
5.1 Охорона праці	69
5.2 Охорона навколишнього середовища	72
РОЗДІЛ 6. ІНВЕСТИЦІЙНА ПРИБАБЛИВІСТЬ ВИРОБНИЦТВА	75
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 6	83
ВИСНОВКИ	84
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	85

					КРМ.ХХтаЕ.1.797-03.1.13			
Зм.	Аркуш	№ докум.	Підпис	Да-				
Розроб.		Котова Г.О			Пояснювальна записка	Літ.	Аркуш	Аркушів
Керівник		Черно Н.К.					5	90
Керівник		Науменко К.І.				ОНТУ 2022		
Зав.кафедр		Капустян А.І.						

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

1. Альфа- ліпоєва кислота – АЛК;
2. Циклодекстрини – ЦД;
3. Нативний крохмаль – Н;
4. Октенілсукцинілований високоамілозний крохмаль – ОВ;
5. 3-метил-2-бензотіазолінон-гідразонгідрохлорид – МВТН (англійська);
6. Мікрокристалічна целюлоза – МКЦ.

## ВСТУП

Ліпоева кислота є біологічно активною сполукою, яка володіє багатьма фізіологічними ефектами, які позитивно впливають на органи і системи організму людини, сприяють підтримці його функціонування у фізіологічних межах, це сульфурорганічна сполука, яка проявляє антиоксидантні властивості. Завдяки наявності асиметричного атому карбону у своїй структурі, вона має два енантіомера – R та S. З цих двох форм фізіологічно активною є саме R. До організму (у малих кількостях) вона потрапляє з продуктами харчування такими як: нирки, печінка, серце, м'ясо (свинина та яловичина), шпинат, рис та ін. АЛК широко використовується при ураженнях печінки, цукровому діабеті, для покращення пам'яті, контролю ваги та для утилізації глюкози. Проте її біодоступність досить обмежена і складає лише 30%. Під дією сонячного світла та за високих температур вона руйнується і саме ці фактори перешкоджають її повноцінному засвоєнню організмом людини.

Зазначене вище зумовлює актуальність даної кваліфікаційної роботи, присвяченої розробленню стабільного комплексу АЛК з полісахаридною складовою як фізіологічно-функціонального харчового інгредієнту та визначенню факторів ризику її виробництва.

*Мета кваліфікаційної роботи* є розроблення способу стабілізації АЛК шляхом іммобілізації на целюлозних носіях для її використання як фізіологічно-функціонального харчового інгредієнту та принципів її технологічного втілення.

Для досягнення поставленої мети необхідно виконати наступні завдання:

- Узагальнити дані літературних джерел щодо відомостей про харчові джерела АЛК, особливості будови її молекули, фізико-хімічні та біологічні властивості, методи стабілізації та галузі використання;
- Здійснити іммобілізацію АЛК на целюлозних матрицях методом просочування та надати характеристику отриманих АЛК-целюлозних-модулів та зробити на основі отриманих даних висновок стосовно доцільності їх виробництва;
- Розробити технологічну схему виробництва стабілізованої АЛК, провести експертну оцінку виробництва;

- Провести аналіз небезпечних чинників виробництва стабілізованої АЛК та розробити план НАССР;
- Визначити шляхи організації охорони праці та навколишнього середовища при виробництві функціонального інгредієнту;
- Розрахувати техніко-економічне обґрунтування ефективності дослідження та впровадження його у виробництво.

*Об'єкт дослідження:* технологія фізіологічно-функціональних харчових інгредієнтів.

*Предмет дослідження:* АЛК, целюлозні матриці.

*Наукова новизна одержаних результатів* визначається тим, що в роботі вперше: розроблено спосіб отримання стабілізованої АЛК шляхом іммобілізації на целюлозних матрицях для підвищення її біодоступності.

*Практична цінність* визначається розробленням технологічних основ виробництва стабілізованої АЛК та встановленням небезпечних чинників її виробництва (НАССР-план).

*Структура роботи.* Робота обсягом 90 сторінок складається із вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 53 найменувань (6 сторінок), 23 рисунка (16 сторінок), 25 таблиць (23 сторінки).

# РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ «АЛЬФА-ЛІПОЄВА КИСЛОТА ЯК ФІЗІОЛОГІЧНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ХАРЧОВИЙ ІНГРЕДІЄНТ »

## 1.1 Загальні відомості про альфа-ліпоєву кислоту

*Альфа-ліпоєва кислота* – це сульфурорганічна сполука, що виробляється рослинами та організмами ссавців. У циклі Кребса АЛК приймає участь у різних хімічних реакціях, діючи як кофактор деяких ферментних комплексів, що сприяють виробленню енергії клітиною. Вона також утворює ковалентні зв'язки з білками і має терапевтичний потенціал. АЛК має один хіральный центр (асиметричний атом вуглецю у положенні С6) [9], в результаті чого утворюються два оптичні ізомери: R- і S-ліпоєва кислота.

АЛК має численні клінічно цінні властивості. Вона бере участь у метаболізмі глюкози та ліпідів і керує транскрипцією генів. АЛК діє як антиоксидант, оскільки не тільки покращує, а й відновлює внутрішні антиоксидантні системи, а також підтримує їх виробництво чи доступність клітин. Вона ефективно видаляє з кровотоку важкі метали, відповідальні за окислювальний стрес.

Крім широко відомого антиоксидантного потенціалу, АЛК виконує безліч інших функцій, оскільки вона бере участь у виробленні енергії мітохондріями, діючи як кофактор для різних ферментів, що беруть участь у метаболізмі [6].

### 1.1.1 Історія

Альфа-ліпоєва кислота (АЛК) була відкрита в 1937 році під час ранніх досліджень у галузі харчування бактерій американського хіміка Есмонда Снелла. Він виявив, що використання екстракту картоплі приводить до посиленого розмноження деяких мікроорганізмів, тому назвав його картопляний фактор росту [2].

У 1948 р. бактеріологом Ірвіном Клайд Гансалусом під час дослідження аеробних бактерій було відзначено припинення їх росту за відсутності сполуки, яка спочатку отримала назву піруватоксидантного фактора.

Пізніше, у 1951 році американський біохімік Лестер Рід із групою вчених виділив у кристалічному вигляді з екстракту яловичої печінки дану сполуку, яка

отримала назву  $\alpha$ -ліпоєва кислота, або тіоктова кислота, або 1,2-дітіолан-3-валеріанова кислота, вітамін N [3]. У своїй основній статті Рід та співавтори показали, що АЛК може замінювати ацетат у поживному середовищі, де вирощуються бактерії, які продукують молочну кислоту. Звідси і її більш рання назва – фактор заміщення ацетату. Ще в ті часи вчені здогадувалися, що в екстракті печінки є специфічна речовина, здатна замінити ацетат у спеціальних поживних середовищах [4].

Хімічна структура АЛК була розшифрована у 1952 році [3].

Вивчення ліпоєвої кислоти дозволило дуже швидко визначити, що вона незамінна для посилення вироблення енергії у клітинах. У 1980-х роках було відкрито її унікальні властивості у знищенні вільних радикалів, завдяки яким вона вважається одним із найпотужніших антиоксидантів [2]. Назва "ліпоєва" була дана цій кислоті за подібність її фізико-хімічних властивостей з ліпоїдами - речовинами, розчинними в органічних (ліпофільних) сполуках та нерозчинними у воді [5].

*Джерела альфа-ліпоєвої кислоти.* Альфа-ліпоєва кислота синтезується в організмі людини за допомогою мікрофлори кишечника, також виробляється внутрішніми клітинами організму. З самого початку і протягом усього життя організм виробляє її стільки, скільки мінімально потрібно йому для життєдіяльності. Проте з віком її концентрація у крові знижується. Частково потребу організму в АЛК можна задовольнити природним шляхом, оскільки вона міститься в продуктах харчування.

Основні джерела альфа-ліпоєвої кислоти: яловичина, нирки, серце, печінка, сочевиця, горох, квасоля, шпинат, капуста, броколі, горох, брюссельська капуста, всі зелені овочі.

У невеликих кількостях альфа-ліпоєва кислота міститься в: злакових культурах (особливо гречка), бананах, яйцях, грибах, дріжджах, горіхах, рисі та молочних продуктах.

У таблиці 1.1 нижче наведено інформацію про вміст АЛК в деяких продуктах [8].

Таблиця 1.1 – Вміст альфа-ліпоєвої кислоти в продуктах

<i>Продукт харчування (100 г)</i>	<i>Вміст альфа-ліпоєвої кислоти (мг)</i>
Яловичина (м'ясо)	1,50
Нирки яловичина	15
Печінка яловичина	9
Серце яловичина	5
Свинина (м'ясо)	0,75
Нирки свинина	9
Печінка свинина	6
Серце свиняче	3,5
Шпинат	2,5
Молоко	1,6
Рис	1,2
Капуста білокачанна	0,9
Сметана	1,2
Вершки	1,2

### 1.1.2 Будова молекули

АЛК (рис. 1.1) являє собою оптично-активну речовину, оскільки має у своїй структурі асиметричний атом Карбону. Вона існує у вигляді двох форм оптичних ізомерів R та S, а також у вигляді рацемічної суміші (50/50 R та S).

Фізіологічну активність має R-ліпоєва кислота (ліво-обертаючий енантіомер) (рис.1.2). R-ЛК являє собою природну форму ліпоєвої кислоти, яка зустрічається в рослинах, організмі ссавців та людини і відповідає за специфічні позитивні ефекти альфа-ліпоєвої кислоти.

S-ліпоєва кислота (право-обертаючий енантіомер) (рис. 1.2) не зустрічається в природі, вона є побічним продуктом хімічного синтезу рацемічної альфа-ліпоєвої кислоти і може пригнічувати найбільш важливі властивості R-форми, включаючи взаємодію з білками, ферментами і генами. S-ЛК не несе користі для організму людини [7].

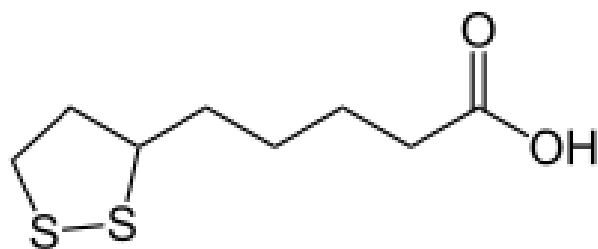
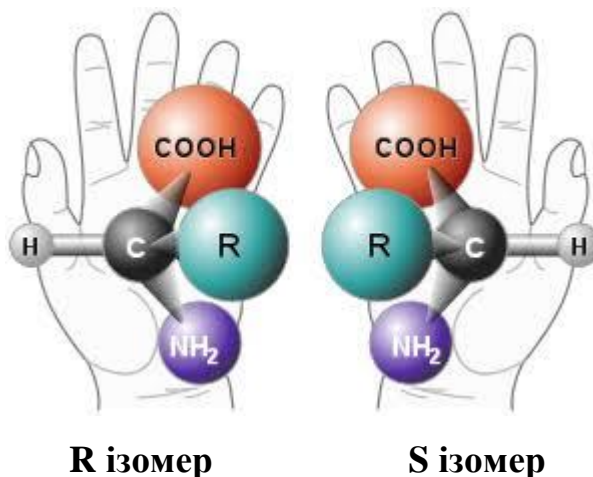


Рисунок 1.1 – Формула АЛК



**R** ізомер

**S** ізомер

Рисунок 1.2 – Напрямок обертання АЛК на модельному прикладі амінокислоти

## 1.2 Фізико-хімічні та біологічні властивості

Згідно джерел [10,17] ліпоєва кислота – кристалічна сполука лимонно-жовтого кольору. Молекулярна маса: 206,192; Температура плавлення: 46-52°C;  $\lambda_{\text{макс}}$ : 335 нм (у етиловому спирті); Точка кипіння: 315,2°C (приблизно)

Щільність: 1,2888 (приблизно)

Розчинність: Згідно [17]: майже нерозчинна у воді, але добре розчиняється у жирах та органічних розчинниках таких як етанол, хлороформ та циклогексан. Дані стосовно розчинності АЛК, наведені у літературі, дещо різняться. Наприклад у [16] зазначають, що АЛК повністю нерозчинна у воді, а у [18] вказано, що вона розчиняється не тільки в органічних розчинниках, а й у воді.

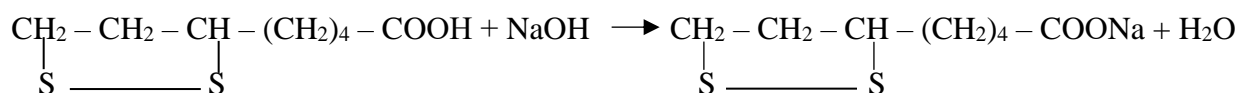
Добре у воді розчиняються її солі: натрієва, калієва та кальцієва. Їх отримують шляхом взаємодії розчину ліпоєвої кислоти в метиловому спирті з розчином лугу в метанолі з виходом 90,4% [23].

Дані стосовно довжини хвилі, при якій можливо кількісно визначити АЛК, наведені у літературі, також різняться. Згідно [19]  $\lambda_{\text{макс}}$  дорівнює 450 нм (реакція

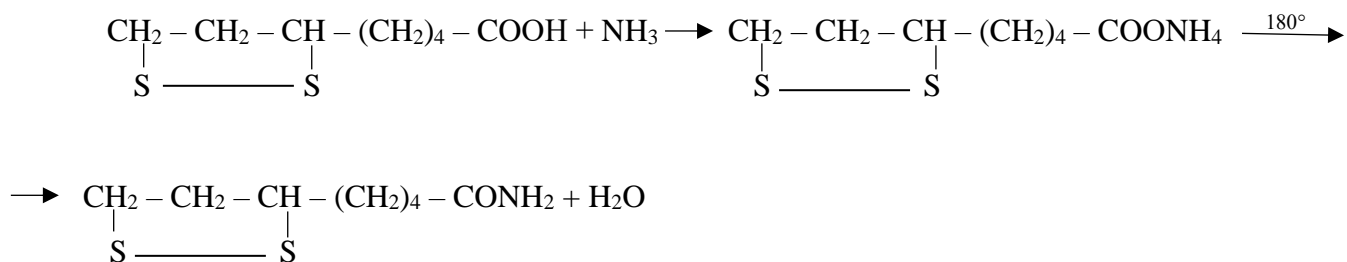
ліпоєвої кислоти з MBTH-FeCl<sub>3</sub> – розчин зеленого кольору), а у [20] – 208 нм. Така розбіжність може бути пов'язана з природою розчинника, що використовувався авторами у відповідних дослідженнях.

Аналогічно деякі дослідники наводять різні дані щодо температури плавлення АЛК. Так у [21] вказано, що вона складає 48-52°C, а у [22] – 60-62°C.

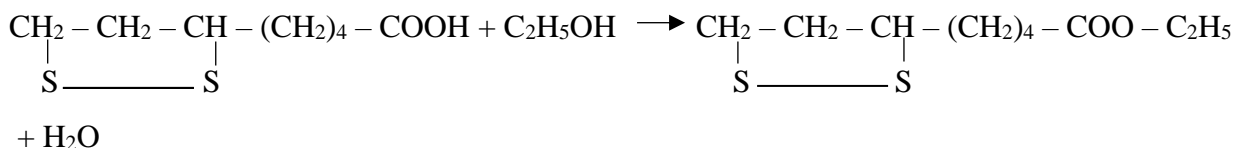
АЛК у своїй структурній формі має карбоксильну групу -COOH і тому вступає у більшість реакцій, притаманних для карбонових кислот, наприклад, утворює солі при взаємодії з лугами:



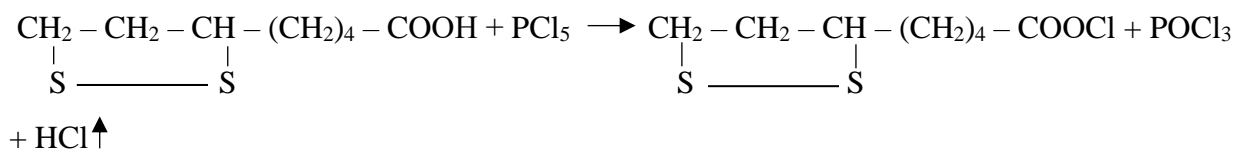
АЛК взаємодіє з амоніаком з утворенням амоніачної солі, яка при нагріванні переходить в амід:



Вона здатна утворювати естери при взаємодії зі спиртами:



Утворює галогенангідриди при взаємодії з PCl<sub>5</sub>:



Важливою властивістю АЛК є її здатність під впливом відновників (наприклад NaBH<sub>4</sub>) легко перетворюватись в 6,8-дітіооктанову (6,8-дигідроліпоєву) кислоту (26), при цьому дисульфідний зв'язок руйнується (рис. 1.3):

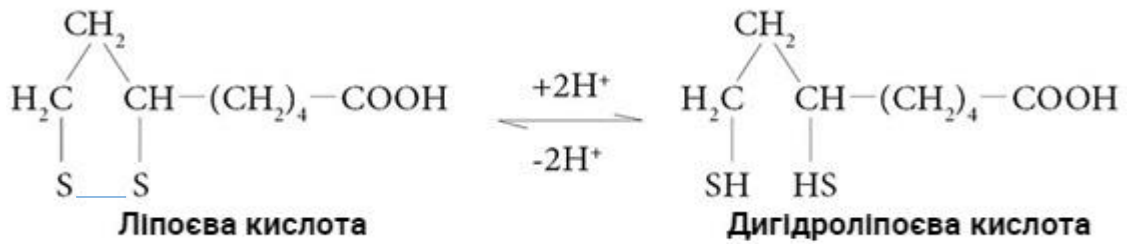


Рисунок 1.3 – Відновлення АЛК

АЛК має велике значення в процесах енергогенеза в організмі, оскільки є кофактором окисного декарбоксілювання альфа-кетокислот (піровиноградної, альфа-кетоглутарової і розгалужених альфа-кетокислот), яке відбувається в матриксі мітохондрій.

АЛК є коферментом, входить до складу ферментів групи кокарбоксілази, регулює процес утворення енергії в клітині і є незамінним компонентом реакцій вуглеводного і ліпідного обміну, метаболізму холестерину.

АЛК має позитивну ліпотропну дію у організмі, оскільки прискорює окиснення жирних кислот, полегшує перенесення ацетату і жирних кислот з цитозоля до матриксу мітохондрій для подальшого окиснення, підвищує засвоєння коензиму Q.

АЛК оберігає клітини від енергетичного «голоду», забезпечуючи, як і інсулін, засвоєння глюкози клітинами. Безпосередньо бере участь в забезпеченні енергією мозку і скелетних м'язів.

АЛК є природним антиоксидантом – вона інактивує всі відомі вільні радикали (зокрема, пероксид водню, синглетний кисень, гіпохлоридну кислоту і т. д.). Антиоксидантний ефект АЛК обумовлений наявністю в її молекулі двох тіолових груп і здатністю пов'язувати молекули радикалів і вільне тканинне залізо, запобігаючи його участі у пероксидному окисненні ліпідів.

АЛК не тільки має власний антиоксидантний потенціал, але і забезпечує підтримку роботи інших антиоксидантних систем в організмі, особливо системи глутатіона і убіхінона. В організмі вона утворює динамічну окиснювально-відновну систему, яка бере участь в перенесенні ацильних груп у складі багатоконпонентних ферментних систем. Система альфа-ліпоєва кислота/дигідроліпоєва

кислота має низький редокс-потенціал і здатна переводити в активну форму інші антиоксидантні захисні системи, такі як глутатіонова, цистеїнова і вітамінна.

АЛК володіє здатністю утворювати хелати з токсичними металами (Гідраргірум, Арсен). Може виступати як ліганд [35]. Наявність реакційноздатних груп на обох кінцях молекули АЛК робить її потенційно корисною як ліганд або проміжну речовину для сполучення багатьох різних молекул. Повідомляється, що АЛК має особливий хімічний склад через циклічні дисульфіди. Деформація в її п'ятичленній кільцевій структурі робить цю молекулу набагато більш реакційноздатною, ніж аналогічні лінійні. Швидкість окиснення АЛК приблизно в тридцять разів перевищує швидкість окиснення шестичленного циклічного дисульфіду.

### 1.3 Біодоступність та методи її підвищення

(У цьому розділі буде розглядатися R-форма ліпоєвої кислоти, оскільки саме вона є фізіологічно активною як зазначалося у підрозділі 1.1.2)

Ліпоєва кислота має «критичну» біодоступність, яка становить близько 30% [9]. Це зумовлено тим, що вона нестабільна в кислих умовах та при високих температурах [11].

Визначення «біодоступності» має декілька варіантів:

- 1) Біодоступність – швидкість та ступінь, з якою діюча речовина або активна частина молекули діючої речовини абсорбуються з препарату та стають доступними у місці своєї дії [14].
- 2) Біодоступність визначається як частка (в процентному вираженні) дози препарату, що вводиться, який потрапляє в кровообіг (систему кровообігу) в незміненому вигляді [15].

Для підвищення біодоступності АЛК використовують різні підходи, деякі з яких представлені нижче:

#### 1) Утворення комплексу R-ЛК з $\gamma$ -циклодекстринами (ЦД)

Циклодекстрини – це циклічні олігосахариди, що складаються з D-глюкопіранози [11] і які з'єднані у макроцикли  $\alpha$ -D-1,4-глікозидними зв'язками.

$\gamma$ -циклодекстрин має 8 ланок – залишків глюкози, які знаходяться в одній молекулі.

ЦД мають структуру зрізаного порожнього конуса. Поверхня цієї порожнини є гідрофобною, завдяки тому, що вкрита піранозними кільцями залишків глюкози; це зумовлює здатність цієї порожнини утримувати нерозчинні у воді молекули, у той час як зовнішня поверхня зрізаного конуса багато містить багаточисленні гідроксильні групи, що призводить до хорошої розчинності ЦД у водному середовищі. Слід зазначити, що природний  $\beta$ -ЦД майже вдесятеро менш розчинний, ніж природні  $\alpha$ -ЦД і  $\gamma$ -ЦД: фактично всі циклодекстрини мають пояс водневих зв'язків поза тором. Цей «пояс» набагато жорсткіший у  $\beta$ -ЦД, що пояснює складність цієї молекули в утворенні водневих зв'язків з водою і, отже, її нижчу розчинність у водному середовищі. Завдяки цій неполярній порожнині ЦД здатні утворювати комплекси включення у водному середовищі з широким спектром гостьових гідрофобних молекул. Одна або кілька молекул можуть бути інкапсульовані в один, два або три циклодекстрини [12].

ЦД широко використовуються для покращення розчинності та стабільності ліпофільних молекул включаючи R-ЛК.

У Японії було проведено дослідження, метою якого було оцінити біодоступність R-ЛК/ЦД у здорових людей та проаналізувати фармакокінетику рівнів R-ЛК у плазмі після одноразового перорального прийому 600 мг R-ЛК або 6 г R-ЛК /ЦД (еквівалентна кількість 600 мг R-ЛК).

Результати досліджень свідчать про те, що комплексоутворення R-ЛК з  $\gamma$ -ЦД значно підвищує біодоступність ліпоєвої кислоти, а побічних ефектів, спричинених комплексом, не спостерігалось. Ці результати показують, що 6 г R-ЛК /ЦД придатні для нутрицевтичних цілей [11].

## 2) Стабілізація альфа-ліпоєвої кислоти шляхом утворення комплексу з октенілсукцинілованим високоамілозним крохмалем

У дослідженні перевірялась доцільність та ефективність використання крохмалю з високим вмістом амілози (як у нативному, так і в її модифікованому

вигляді) як захисного агента для АЛК від термічного розкладання та окиснення порівняно з  $\beta$ -ЦД.

Порівнювалася термічна та окиснювальна стабільність альфа-ліпоєвої кислоти у водних дисперсіях, що містять ЦД, нативний і октенілсукцинілований високоамілозний крохмалі [24]. Визначали стабільність отриманих дисперсій АЛК до термічної обробки (50 хв при 100°C). Результати досліджень показували, що термічне розкладання АЛК можна істотно зменшити за допомогою крохмалю з високим вмістом амілози (Н та ОВ), оскільки завдяки їм втрати ліпоєвої кислоти були значно менші, ніж при використанні ЦД, які виявились менш ефективними.

Таким чином, утворення комплексу з модифікованим високоамілозним крохмалем було ефективним для захисту АЛК, диспергованої у водному середовищі, від термічного процесу та хімічного окислення [13].

### 3) Спосіб стабілізації R-ЛК поєднанням з нікотинамідом шляхом кристалізації

Нікотинамід є природною формою вітаміну ніацину і, таким чином, є стабільною кристалічною формою R-ЛК, повністю натуральною. Кількість нікотинамід у нетоксичних дозах становить приблизно від 20 міліграмів (мг) до приблизно 100 мг.

*Отримання:* до розчину 2,0 г нікотинамід (Sigma) у 20 см<sup>3</sup> метанолу додавали розчин 3,3 г R-ЛК у 20 см<sup>3</sup> метанолу. З суміші розчинник видаляли на роторному випарнику з отриманням не зовсім білої твердої речовини. Її розтирали у присутності 25 см<sup>3</sup> безводного ефіру, ретельно перемішували та відокремлювали фільтруванням. Отримували 3,1 г блідо-жовтого кристалічного порошку. Було встановлено, що отриманий продукт можна зберігати в умовах навколишнього середовища (світло і температура) протягом року.

Отриманий продукт можна використовувати окремо або у поєднанні з вітамінними добавками, харчовими продуктами тощо [30].

#### 4) Стабілізація АЛК шляхом комплексоутворення з катіонним полімером хітозаном

АЛК, розчинена в демінералізованій воді, ефективно адсорбувалася на осаджених нерозчинних частинках хітозану. Таким чином був отриманий комплекс АЛК-хітозан.

Кількість АЛК, адсорбованої на хітозані, залежала від виду самого хітозану та кількісного співвідношення. Коли АЛК інкубували при 65 °С, вона розплавлялася і полімеризувалася. Однак комплекс АЛК-хітозан взагалі не розкладався за тих же умов.

Таким чином, стабілізація АЛК була досягнута комплексоутворенням з хітозаном [31].

#### 5) Отримання наночастинок хітозану, навантажених АЛК

Метою дослідження [34] було отримання наночастинок хітозану, навантажених альфа-ліпоєвою кислотою (АЛК), шляхом іонотропного гелеутворення між хітозаном і пірофосфатом натрію або триполіфосфатом і використанням поверхнево-активної речовини полуксамера 188 як стабілізатора.

Було визначено розмір та розподіл отриманих наночастинок, а також ефективність їх інкапсуляції та дзета-потенціал. Найменший розмір частинок (180 нм) був отриманий при використанні поліаніону пірофосфату натрію. Додавання полуксамера збільшувало розмір частинок незалежно від поліаніонної сполуки. Усі індекси полідисперсності  $>0,2$ , що свідчить про те, що ці системи наночастинок хітозану були полідисперсними. Найбільша ефективність інкапсуляції (62,4%) була отримана у системі триполіфосфату та полуксамера. Ізоелектрична точка (pI) для всіх наночастинок хітозану знаходилася в діапазоні 6,8-7,4. Всі наночастинок хітозану, за винятком отриманих з триполіфосфатом натрію та полуксамером 188, були стабільні при значеннях рН  $< 5,3$ , що вказує на добрий потенціал для використання в харчових продуктах.

#### б) Наночастинок хітозану з антиоксидантною сумішшю

Метою роботи [36] було та оптимізація необхідних умови формування наночастинок хітозану, що містять АЛК,  $\alpha$ -токоферол та аскорбінову кислоту, а також визначення фізико-хімічних та морфологічних властивостей таких частинок. Конструкція потрійних сумішей аскорбінової кислоти/АЛК/ $\alpha$ -токоферолу показала більш високу антиоксидантну активність

#### 7) Стабілізована натрієва сіль R-ЛК

Чиста R-ЛК є дуже нестабільною молекулою, яка схильна до полімеризації під дією тепла, світла та вологи. Це створює проблеми для тих, хто бажає приймати добавки з R-ЛК, оскільки будь-який із цих станів може призвести до дезактивації корисної активності альфа-ліпоєвої кислоти.

Na-R-ЛК є стабілізованою формою R-ЛК, яка не розкладається за високих температур. Прийом натрієвої солі R-ЛК підвищує її розчинність і покращує розчинення в організмі. Вона більш біодоступна, ніж звичайний R-ЛК, а також не має залишків розчинника [32].

#### 8) Нанокапсула

У дослідженні [33], використовуючи здатність АЛК до міцелоутворення, було розроблено нову нанокапсулу, з метою стабілізації АЛК.

Як зазначалася вище у перших пунктах розділу, АЛК є оптично активною речовиною, у складі якої присутні такі фрагменти, як карбоксильна група та п'ятичленне кільце з дисульфідним зв'язком. Дисульфідний зв'язок у п'ятичленному кільці є нестабільним і легко руйнується під впливом світла чи тепла, що призводить до виникнення сірчаного запаху, який є не досить приємним. Було виявлено, що сучасна технологія інкапсуляції може значно покращити стабільність АЛК, тобто стабілізувати нестабільний дисульфідний зв'язок шляхом орієнтації гідрофобної частини АЛК всередині нанокапсули з неорганічною оболонкою.

Поверхня нанокапсули була покрита поліетиленовими ланцюгами та неорганічними іонами, утворюючи структуру «ядро-оболонка». Крім того, нанокапсула продемонструвала монодисперсність розподілу розмірів близько 10 нм у діаметрі.

Приготування нанокapsул АЛК (рис.1.4) здійснювали змішуванням дистильованої води, 1н NaOH та АЛК до розчину додавали певну кількість неіонної поверхнево-активної речовини. Розчин перемішували при 70-80°C. Після охолодження до кімнатної температури до вищевказаного розчину додають 2,5М розчин MgCl<sub>2</sub> для регулювання молярного співвідношення Mg<sup>2+</sup> до АЛК. До розчину додали ще 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Значення рН розчину доводили до 7,0 за допомогою 1н NaOH або 1н HCl, потім до розчину додавали дистильовану воду, щоб отримати кінцеву концентрацію АЛК 1%. Слід зазначити, що всі процеси проводилися в умовах затінення (затемнення).

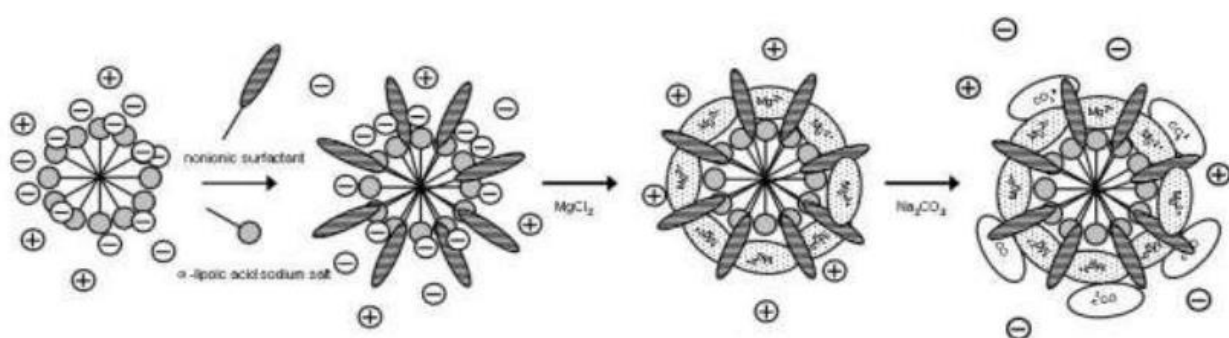


Рисунок 1.4 – Схематичний процес приготування нанокapsули АЛК зі структурою ядро-оболонка (MgCO<sub>3</sub>)

#### 1.4 Використання альфа-ліпоєвої кислоти

АЛК широко застосовується в гастроентерології для лікування *захворювань печінки*: неалкогольного стеатогепатиту, вірусного гепатиту, цирозу печінки та інших.

АЛК за рахунок наявності активних тіолових груп у її структурі здатна знешкоджувати токсичні метаболіти етанолу, зокрема ацетальдегід, який обумовлює більшість уражених органів при алкоголізмі. Крім того, АЛК прискорює утилізацію токсичного аміаку в нетоксичну сечовину, що важливо для хворих на алкогольний цирозом печінки та печінкову енцефалопатію. Ін'єкційні форми АЛК застосовуються під час інтенсивної терапії при отруєннях алкоголем та його сурогатами – метанолом, пропанолом, аміловими, пропіловими та бутиловими спиртами сивушних олій.

При вірусних гепатитах окисний стрес гепатоцитів є основною причиною розвитку стеатозу, запалення, фіброзу та цирозу печінки. Як потужний антиоксидант та нейтралізатор прозапальних факторів АЛК позитивно впливає на перебіг хронічних вірусних гепатитів, діючи синергічно з етіотропною терапією. На сьогоднішній день накопичені переконливі дані, що підтверджують ефективність застосування АЛК щодо як цитолітичного синдрому, так і синдрому холестази при вірусних ураженнях печінки. За даними низки клінічних досліджень, застосування АЛК сприяє нормалізації активності трансаміназ та маркерів холестази (рівня білірубіну, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази), уповільнює прогресування фіброзу, зменшує вираженість симптомів диспепсії та ультразвукових ознак ураження печінки у пацієнтів з активним перебігом вірусних гепатитів В та С [27].

АЛК може впливати на *втрату ваги*:

- допомагає потраплянню глюкози всередину клітини, завдяки чому всі обмінні процеси на клітинному рівні протікають набагато швидше та ефективніше. Це призводить до того, що знижується концентрація цукру в крові та потяг до вуглеводних продуктів, які сприяють накопиченню жирового прошарку;
- знижує апетит, блокує дію деяких ферментів, які надсилають у головний мозок сигнал про голод;
- регулює вуглеводно-ліпідний обмін, що дозволяє виключити відкладення жирів [1].

АЛК використовується при лікуванні *діабету 2 типу*. Встановлено, що вона сприяє зниженню рівня цукру в крові, як у ссавців, так і у людей до 64%. Вчені вважають, що вона допомагає нормалізувати рівень цукру в крові, стимулюючи процеси видалення жиру, накопиченого в м'язових клітинах, що в іншому випадку знижує ефективність інсуліну.

Незважаючи на те, що АЛК допомагає контролювати рівень цукру в крові, вона не вважається повноцінним засобом терапії діабету, але може бути рекомендована на етапі перед-діабету.

Встановлено, що АЛК надає *підтримку функції мозку* і інших органів, уповільнює прогресування хвороби Альцгеймера, нейтралізуючи вільні радикали і пригнічуючи запальні процеси. У терапії хвороби Альцгеймера альфа-ліпоєва кислота розглядається як один з методів нейропротекції.

АЛК сприяє покращенню *функціонування нервів*. Вона уповільнює прогресування синдрому зап'ястного каналу на ранніх стадіях. Цей стан характеризується онімінням.

Оскільки АЛК грає важливу роль в збільшенні вироблення клітинної енергії, вона може бути природним засобом від синдрому хронічної втоми. Деякі порівняно недавні дослідження показали, що ліпоат може бути корисним в якості натурального засобу від головних болів і мігрені: доза 600 мг в день знижує інтенсивність і частоту їх виникнення.

Завдяки здатності знижувати високий кров'яний тиск та нормалізувати кількість ліпідів крові за рахунок зменшення холестеринових бляшок в судинах, АЛК може бути корисною для *поліпшення серцево-судинної системи*.

Лабораторні дослідження показали, що антиоксидантні властивості ліпоєвої кислоти можуть знизити кілька факторів ризику серцевих захворювань. По-перше, прийом тіоктової кислоти знижує окислювальний стрес, що збільшує ризик серцевих захворювань. По-друге, вона покращує ендотеліальну дисфункцію – стан, при якому кровоносні судини не можуть правильно розширюватися, що також підвищує ризик серцевого нападу та інсульту. Крім того, АЛК має здатність регенерувати вітамін Е - антиоксидант, який також благотворно впливає на серцево-судинну функцію [1].

*Косметологія.* Завдяки своїм біологічним властивостям, альфа-ліпоєва кислота успішно використовується у косметології. Запаси цієї речовини у людини з віком зменшуються, тому що знижується кількість ліпоєвої кислоти, яка виробляється природним шляхом. Через це з роками змінюється стан шкіри і вона починає старіти.

*Спорт.* Застосування альфа-ліпоєвої кислоти для спортсменів дуже корисне і зараз починає набирати лідируючі позиції.

Властивості цієї речовини дозволяють прискорювати процеси переробки ліпідів в організмі, що допомагає зменшити зайві запаси жиру. Зменшується вироблення важких радикалів, що вивільняються при інтенсивних навантаженнях. Через це організму простіше рости та повноцінно відпочивати.

Завдяки своїм антиоксидантним властивостям, альфа-ліпоева кислота допомагає білкам не руйнуватися. Вона краще виводить молочну кислоту, що виділяється в організмі при інтенсивних тренуваннях та фізичній роботі. Це дозволяє краще зберігати м'язову масу.

Також альфа-ліпоева кислота допомагає організму людини збільшити фізичну активність, з'являється начебто більше сил, при цьому зберігається висока працездатність. Це дуже важливо для професійних спортсменів та людей, які займаються спортом [8].

*Дієтичні добавки/препарати.* На відміну від ліпоевої кислоти, яка знаходиться у харчових продуктах, у добавках вона не пов'язана з білком. Крім того, концентрація, що доступна в препаратах, значно перевищує кількість кислоти, яку можна одержати з раціону.

У Німеччині такі біодобавки схвалені для лікування діабетичних невропатій та доступні за рецептом, а у США – у вільному доступі. Більшість добавок містять рацемічну суміш ліпоевої кислоти (іноді маркується як d, l-ліпоева кислота). Препарати, які стверджують, що містять тільки R-ізомер, зазвичай дорожчі і інформація про їхню чистоту не завжди відкрита.

За кордоном ринок харчових добавок насичений. Виробники намагаються запобігти бажанням покупців, доповнюючи свої препарати різними «бонусами». Якщо потрібна просто чиста АЛК, можна вибрати препарат із будь-яким дозуванням, від 50 до 1000 мг.

Ще один важливий нюанс – велика частина зарубіжних препаратів капсульована, тоді як вітчизняні випускаються в таблетках. Капсули швидше розчиняються у кислому шлунковому середовищі та швидше засвоюються. А це важливо у випадку з АЛК, тому що приймати її потрібно натще і обов'язково почекати певний час після прийому [25].

На рисунку 1.5 представлений «ТОП-15 найкращих виробників препаратів з альфа-ліпоєвою кислотою в таблетках» [26].



Рисунок 1.5 – ТОП-15 найкращих виробників препаратів з альфа - ліпоєвою кислотою в таблетках

Порівняльну характеристику деяких з препаратів, що містить АЛК, буде наведено у таблиці 1.2 та їх вигляд на рисунку 1.6 [1].

Таблиця 1.2 – Порівняння препаратів з АЛК

Назва препарату	Бренд/країна	К-ть активної р-ни	Показання до застосування	Переваги
Альфа-ліпоєва кислота (Alpha Lipoic Acid), 100мг	ТМ Нау Фудс / Now Foods США	100 мг, 120 капсул	Сприяє схудненню, уповільнює процеси старіння, захищає клітини печінки та мозку від оксидантного стресу	Містить вітаміни-антиоксиданти С і Е, які мають додатковий омолоджуючий ефект. Завдяки синергічній взаємодії, дія всіх трьох компонентів посилюється. Підходить веганам, не містить глютену, молока, яєць.
Active Lipoic Acid (Ліпоєва кислота) 300 мг	ТМ Кантрі Лайф / Country Life, США	300 мг, 60 таблеток	Збільшує фізичну витривалість, сприяє виведенню важких металів, знижує ризик захворювання на рак та серцеві хвороби, попереджає утворення катаракти та діабетичної нейропатії	Альфа-ліпоєва кислота представлена у двох формах: звичайної і у вигляді натрієвої солі R-ліпоєвої кислоти, що володіє підвищеною засвоюваністю. Крім цього препарат містить хорошу дозу біотину (1000 мг) та кальцію, не містить глютену та дріжджів.

Нутрикоензим Q-10 Альфа-Ліпоева кислота	Солгар/Solgar®, США	50 мг, 60 капсул	Для профілактики серцево-судинної недостатності, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, підвищення запасу життєвої енергії під час втоми	Препарат створений за допомогою запатентованої нанотехнології Нутрі-Нано™, яка дозволяє в кілька разів підвищити всмоктування, а, відповідно, і ефективність коензиму Q-10 та альфа-ліпоевої кислоти
Meta Lipoate® 300 Metagenics (Мета Ліпосейт)	Metagenics Ink, США/Бельгія	300 мг, 60 таблеток	Рекомендований хворим на метаболічний синдром X і цукровий діабет 2 типу. Допомагає контролювати рівень цукру в крові, підвищує чутливість до інсуліну, зменшує ризик виникнення ускладнень від діабету	Містить лікувальну дозу ліпоевої кислоти



Рисунок 1.6 – Препарати, яким надано порівняльну характеристику

Щоб отримати відчутний ефект від прийому таких препаратів і загального доброго самопочуття, зазвичай оптимальна доза становить:

- для профілактичних цілей – близько 100-400 мг;
- для терапевтичних може бути 400-600 мг або 600-1200 мг.

Кількість активної речовини на день краще обговорити з лікарем, тому що загальну добову норму для людини поки що не було визначено, потрібно підбирати її індивідуально. Вона залежить від стану здоров'я, фізичних навантажень, психоемоційного стану, розумових навантажень та маси тіла.

Цінова політика препаратів альфа-ліпоевої кислоти дуже різноманітна. Чим більше діючої речовини в одній таблетці – тим відповідно дорожче буде препарат.

Судячи з безлічі позитивних відгуків, одними з найвідоміших та найефективніших препаратів альфа-ліпоєвої кислоти є препарати американського виробника Солгар (Solgar) [8].

### 1.5 Перспективи використання целюлози для стабілізації альфа-ліпоєвої кислоти

Целюлоза є найпоширенішою і найлегше відновлюваною органічною речовиною в природі. Вона є основним компонентом рослинної клітинної стінки вищих і більшості нижчих рослин.

Деревина всіх дерев містить близько 40-50 % (масових) целюлози та до 15-30 % геміцелюлози. Целюлоза утворюється в результаті складних біохімічних процесів, що відбуваються в рослинах. У процесі фотосинтезу вуглеводів утворюються моносахариди, які далі переходять у макромолекули целюлози. Целюлоза є лінійним гомополісахаридом, не розчинним у воді і складається з мономерних ланок (залишків) D-глюкози, з'єднаних  $\beta$ -1-4-глікозидними зв'язками.

З літературних даних відомо, що структура целюлози складається тільки з мономерних ланок  $\beta$ -D-глікопіранози, залишків  $\beta$ -D-глюкози, також присутні три вільні гідроксильні ( $\text{OH}^-$ ) групи в кожній мономерній ланці. Ланкою целюлози, що повторюється, є залишок целобіози.

Наявністю глікозидних зв'язків між елементарними ланками та групами  $\text{OH}^-$  визначаються хімічні властивості целюлози. У літературних даних йдеться про наявність двох кінцевих ланок, що містять чотири гідроксильні групи ( $\text{OH}$ ). Одна кінцева ланка має додаткову гідроксильну групу, яка кріпиться до четвертого атома вуглецю. Таку кінцеву ланку називають нередукуючою.

Так само в структурі целюлози присутня редукуюча кінцева ланка, що має додаткову гідроксильну групу, що знаходиться у першого вуглецевого атома.

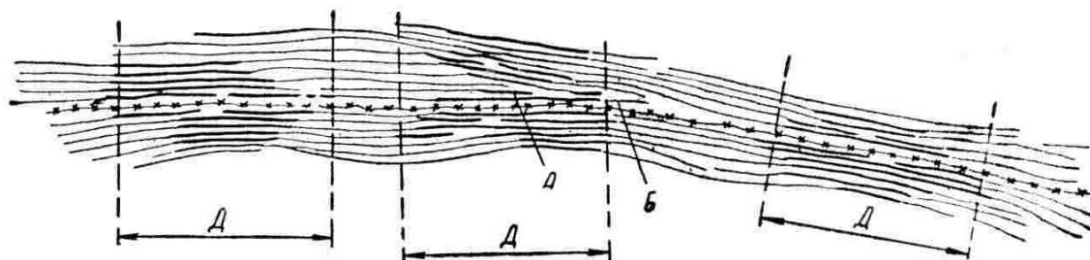
В умовах кислотного сольволізу та гідролізу глікозидний зв'язок нестійкий у целюлозі. Реакція повного гідролізу (до глюкози) з подальшим зброджуванням є основою промислового отримання етанолу. Варто зазначити, що глікозидний зв'язок легко розпадається при взаємодії з водою в присутності кислотних ком-

позитів, проте при гідролізі в лужному середовищі глікозидні зв'язки досить стабільні. Така стабільність характерна лише для систем, у яких є кисень. Присутність кисню обумовлює зміну механізму реакції - процес гідролізу переходить до складного процесу, що складається з послідовно протікають реакцій гідролізу та окислення.

Властивості целюлози визначаються також не тільки будовою її окремих ланцюгових молекул, а й їх взаємним розташуванням, тобто надмолекулярною і морфологічною структурою волокна.

Вивчення будови целюлозного волокна в основному за допомогою фізичних методів дослідження (методу подвійного промені-заломлення, мікроскопії та електронної мікроскопії, ІЧ-спектроскопії, рентгенографії та електронографії) призвело до виникнення теорії орієнтованої (аморфно-кристалічної) будови целюлози. У клітинних стінках деревини целюлоза знаходиться у вигляді тонких волокон – целюлозних мікрофібрил.

Довгі ланцюгові молекули целюлози проходять вздовж мікрофібрил на ряді ділянок орієнтовано (тобто паралельно один одному і на близьких відстанях), а на ряду інших ділянок їх орієнтація менш досконала. Ділянки целюлози, в яких існує досконалий порядок у трьох просторових напрямках (тобто досконала орієнтація) називається орієнтованими ділянками, кристалітами, або міцелами (в досконалomu розумінні). Довжина цих ділянок близько 500-600 А, ширина 50-100 А. Ділянки, в яких досконалий порядок відсутній та зберігається лише загальна поздовжня спрямованість ланцюгів, називають неорієнтованими чи аморфними (рис. 1.7).



*А – кінець молекули в кристалічній ділянці; Б – кінець молекули в аморфній ділянці; Д – кристалічні ділянки*

Рисунок 1.7 – Схема надмолекулярної структури целюлози

Орієнтація ланцюгів у кристалітах підтримується за рахунок сили міжмолекулярної взаємодії – сил Ван-дер Ваальса і, головним чином, водневих зв'язків. Між орієнтованими та аморфними ділянками немає різкої межі як у повздовжньому, так і у поперечному напрямку волокна. У поперечному перерізі мікрофібрил правильні кристалічні ділянки целюлозних ланцюгів оточені менш правильно розташованими ланцюгами. Суворий порядок розташування в цій частині вже відсутній, але все ж ці ділянки ще не є аморфними. Цю частину целюлози іноді називають паракристалічною частиною.

Поряд з теорією орієнтованої будови існує інша – теорія аморфної будови целюлоза, згідно з якою між ланцюговими молекулами існує тільки дуже слабка взаємодія і ці ланцюги не утворюють правильну кристалічну решітку, тобто в протилежність теорії орієнтованої будови целюлоза розглядається як однофазна система, а рівноважним вважається її аморфний стан.

Целюлоза у клітинних стінках волокон деревини та інших рослин тісно пов'язані зі своїми супутниками – лігніном, геміцелюлозами, екстрактивними речовинами та іншими.

Вище було розглянуто властивості целюлози, проте, як правило у якості лабораторної сировини для досліджень використовують мікрокристалічну целюлозу. У зв'язку з цим варто розглянути і її властивості.

*Мікрокристалічна целюлоза* Велика увага в сучасній хімічній промисловості приділяється мікрокристалічній целюлозі (МКЦ), яка є продуктом хімічної деструкції целюлози, що має великий ступінь чистоти та впорядковані частини целюлози з кристалографічною орієнтацією макромолекул. З літератури відомо, що дослідження МКЦ проводяться з 50-х років минулого століття. В останні роки у різних літературних джерелах показують дані нових можливостей у вивченні целюлози та перспектив її застосування.

Властивості та структура МКЦ значно відрізняються від структури та властивостей звичайної целюлози. МКЦ має максимальний ступінь кристалічності та щільності, маючи при цьому високу питому поверхню і здатність утворювати стійкі гідрогелі.

МКЦ має порошкоподібну морфологію, а також у своєму складі має частинки, які є агрегатами мікрокристалітів целюлози, деструктурованої до так званого «граничного» ступеня полімеризації. Залежно від вихідного целюлозного матеріалу та умов отримання, середній розмір часток різних МКЦ перебуває у межах від 1 до 400 мкм. Особливістю цих частинок є те, що в них порушена фібрилярна структура поверхні волокон. Ступінь кристалічності МКЦ визначається структурними особливостями вихідної целюлози.

З літературних даних відомо, що середній ступінь полімеризації для різних видів МКЦ знаходиться в межах від 60 до 350. МКЦ має більшу реакційну здатність, ніж порошкоподібна целюлоза [29]. *Мікрокристалічну* целюлозу застосовують у виробництві хлібобулочних виробів, соусів, молочних продуктів з низькою калорійністю. За допомогою мікрокристалічної целюлози можна зменшувати калорійність їжі, не втрачаючи при цьому її органолептичних та інших властивостей [28].

Целюлоза та її похідна МКЦ належать до харчових волокон, які не перетравлюються у шлунково-кишковому тракті людини. Встановлено, що їх вживання з їжею зменшує ризик серцево-судинних захворювань, сприяє поліпшенню властивостей крові, зменшує рівень холестерину. Целюлоза в дієтичних добавках має позитивний вплив на мозковий кровообіг, перешкоджаючи тромбоутворенню, тому вона корисна для профілактики ішемічного інсульту. При регулярному вживанні харчової целюлози відбувається зниження рівня захворювання раком товстого кишечника, молочної й передміхурової залоз.

Отже, виходячи з даних про надмолекулярну структуру целюлози, а саме про наявність а її макромолекулах ділянок с різним ступенем упорядкування, можна передбачати неоднаковий ступінь абсорбції АЛА нативною целюлозою та МКЦ. Враховуючи також власні численні фізіологічні ефекти обох зразків целюлози, можна прогнозувати розширення їх спектру за рахунок суміщення двох фізіологічно активних речовин в одному об'єкті, отриманому шляхом іммобілізації АЛА на целюлозних матрицях. Слід також очікувати збільшення стійкості АЛА до впливу температури і пролонгації її дії у середовищах ЖКТ. Викладене

вище зумовлює доцільність досліджень щодо отримання і характеристики такого препарату та визначення перспектив його використання як харчового фізіологічно-функціонального харчового інгредієнта.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

АЛК – це сульфурорганічна сполука, яка має позитивний вплив на організм людини завдяки наявності широкої низки позитивних фізіологічних ефектів. Проте її стабільність та біодоступність досить обмежені, остання складає лише 30%. У кислому середовищі та за високих температур вона руйнується і саме ці фактори перешкоджають її повноцінному засвоєнню організмом людини. Тому, для поліпшення її стабільності, яка є найважливішим фактором, що впливає на біодоступність АЛК, а також прологації дії, доцільною є розробка стабільного комплексу АЛК з полісахаридною складовою – целюлозної природи як фізіологічно-функціонального харчового інгредієнту.

## РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Об'єкти дослідження

Об'єктом проведення даних досліджень є альфа-ліпоева кислота та полісахаридна складова.

Дослідження були проведені у 2022 році в ОНАХТ (наразі ОНТУ) на кафедрі харчової хімії та експертизи. Схема проведення дослідження наведена на рисунку 2.1.

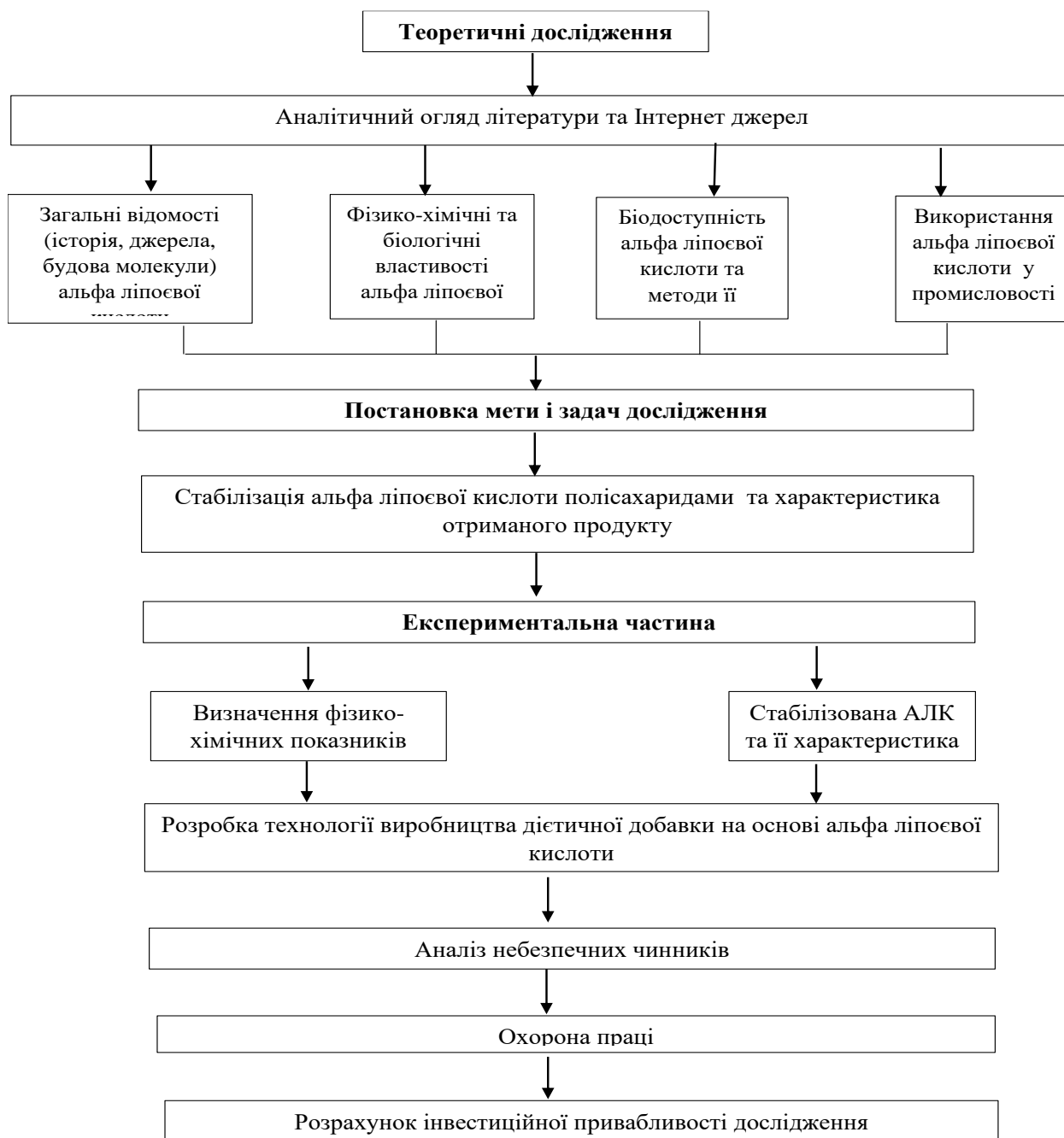


Рисунок 2.1 – Схема дослідження

У дослідженнях використовували:

- альфа-ліпоєву кислоту від фірми «Sigma Aldrich» (Канада);
- нативну целюлозу від фірми «NutriCology» (США);
- МКЦ від фірми ООО «Кортес» (Україна).

## 2.2 Методи дослідження альфа-ліпоєвої кислоти

### 2.2.1 Визначення фізико-хімічних показників альфа-ліпоєвої кислоти

#### *Розчинність*

Метод дослідження полягає у визначенні ступеня розчинності АЛК в органічних та неорганічних розчинниках.

Для визначення розчинності АЛК використовували такі розчинники: вода, етиловий спирт 96-% і 70-%, 0,1н NaOH, 0,1н HCl, гексан, ацетон, хлороформ.

Наважку масою 50 мг АЛК переносили до мірної колби об'ємом 25 см<sup>3</sup> та доводили до мітки відповідними розчинниками. Отримані розчини ретельно перемішували. Після того фільтрували через скляні фільтри Шотта, які були попередньо зважені. Отриманий осад висушували до постійної маси та зважували.

Розчинність  $X$  розраховують за формулою:

$$X = 100\% - (((m_{\phi 2} - m_{\phi 1}) * 1000) / m_n)$$

Де:  $X$  – розчинність, що визначається, %;

$m_{\phi 2}$  – маса фільтру після висушування, г;

$m_{\phi 1}$  – маса фільтру до висушування, г;

$m_n$  – маса наважки АЛК, мг;

1000 – коефіцієнт переведення мг в г.

#### *Визначення максимуму поглинання АЛК*

Метод аналізу базується на визначенні спектра поглинання або вимірюванні світлопоглинання при певній довжині хвилі, яка відповідає максимуму кривої поглинання досліджуваної речовини [52].

Аналіз здійснювали на спектрофотометрі UV-1100 SPECTROPHOTOMETER (Китай) в УФ області спектру при довжині хвиль від 200 нм до 400 нм.

### *Кількісне визначення АЛК*

Кількість АЛК визначали за допомогою калібрувального графіку, який представлено на рисунку 2.2.

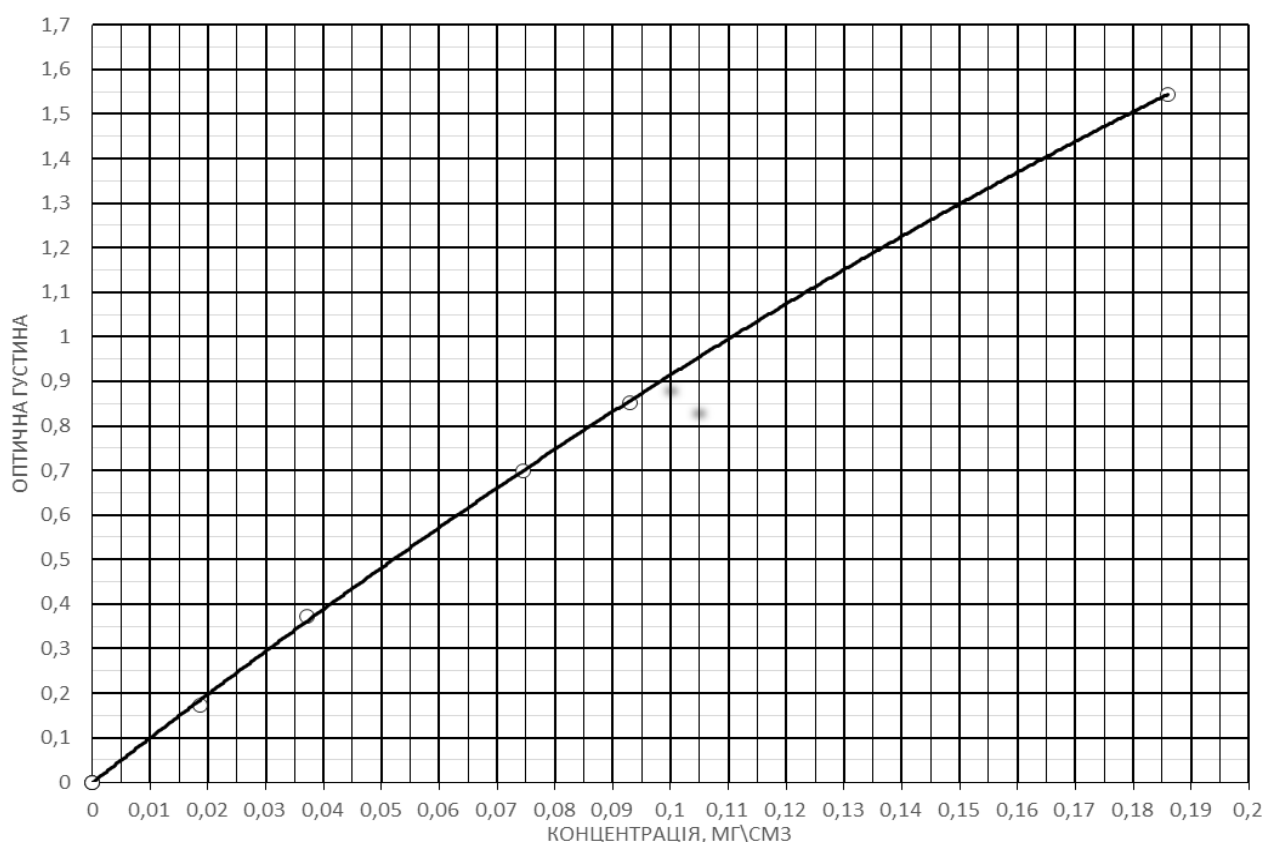


Рисунок 2.2 – Калібрувальний графік для кількісного визначення вмісту АЛК

Вимірювання проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 210 нм; контрольним зразком був 96-% розчин етилового спирту.

#### *2.2.2 Отримання стабілізованої альфа-ліпоєвої кислоти на целюлозній матриці*

Для отримання стабілізованої АЛК її розчиняли у 96-% розчині етилового спирту та рівномірно наносили на целюлозну матрицю варіюючи гідромодулем 1 – 3, концентрацією АЛК 1,0 та 10,0 мг/см<sup>3</sup>. При цьому використовували два види целюлозної матриці: нативну целюлозу та МКЦ. Отримані комплекси висушували при кімнатній температурі.

#### *2.2.3 Характеристика стабілізованої альфа-ліпоєвої кислоти*

##### *Вичерпна екстракція АЛК*

Для можливого прогнозування пролангованої дії АЛК проводили вичерпну екстракцію АЛК розчином 96-% етилового спирту впродовж 300 хв. Зразок

комплексу заливали спиртом, витримували впродовж 30 хв. з періодичним перемішуванням. Після центрифугували 20 хв при  $8000 \text{ хв}^{-1}$  та в надосадковій рідині визначали кількість АЛК.

#### *Вплив температури*

До наважки комплексу масою 1 г додавали  $35 \text{ см}^3$  води; ставили на киплячу водяну баню ( $100^\circ\text{C}$ ) та витримували впродовж 30...60 хв. Зразком порівняння була нативна АЛК. Після зразки охолоджували, центрифугували 20 хв. при  $8000 \text{ хв}^{-1}$ , наодасодову рідину переміщали до мірних колб на  $25 \text{ см}^3$  та доводили до мітки водою. У осаді визначали залишок АЛК шляхом вичерпної екстракції розчином спирту. Кількість АЛК визначали за калібрувальним графіком.

#### *Дослідження стабілізованої АЛК в штучних умов ШКТ (in vitro)*

Сутність метода заснована на моделюванні фізіологічних процесів перетравлення у шлунково-кишковому тракті: спершу у кислому середовищі, потім у лужному.

Перед проведенням аналізу готують розчини: 2н NaOH; 0,02н HCl; 0,02н  $\text{NaHCO}_3$ .

Наважку АЛК та стабілізованої АЛК на целюлозній матриці поміщали у колби на  $100 \text{ см}^3$  та до кожної проби додавали  $15 \text{ см}^3$  розчину 0,02н HCl. Проби поміщали до термостату при температурі  $37^\circ\text{C}$ , періодично перемішували. Після закінчення 3-х годин нейтралізували додаванням  $0,4 \text{ см}^3$  розчину 2н NaOH та  $15 \text{ см}^3$  розчину 0,02н  $\text{NaHCO}_3$ . Лужний гідроліз відбувався впродовж наступних 3-х годин. Після центрифугували 20 хв. при  $8000 \text{ хв}^{-1}$ . У надосадковій рідині визначали вміст АЛК. Для визначення кількості АЛК, яка залишилась у комплексі, проводили вичерпну екстракцію розчином 96-% етилового спирту та визначали кількість АЛК за калібрувальним графіком.

### 2.3 Методи дослідження полісахаридної складової

#### *Кислотний гідроліз*

Відомо, що молекула целюлози має аморфну та кристалічну надмолекулярну структури. Для визначення аморфної структури целюлози впродовж 4 годин проводили кислотний гідроліз розчином 4-%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

У сухі колби для гідролізу вносять наважку по 100 мг полісахаридної складової, додають по 4 см<sup>3</sup> 4%-ї H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та ставлять паралельно нагріватися. Перші два зразки к витримують годину, другу – 2 години, третю – 3 години, четверту та п'яту – 4. Після охолоджували, фільтрували та фільтрат переносили до мірної колби на 25 см<sup>3</sup> та доводили мітки дистильованою водою і визначали кількість глюкози методом Хагедорна-Йенсена.

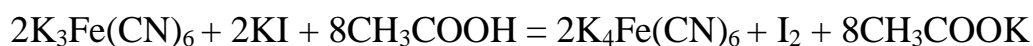
*Визначення редуруючих речовин методом Хагедорна-Йенсена*

Це титриметричний метод аналізу, яким можливо кількісно визначити редууючі речовини, а саме глюкозу. Суть його у тому, що глюкоза окислюється заліzosинеродистим калієм (червоною кров'яною сіллю) у лужному середовищі до глюконової кислоти, при цьому червона кров'яна сіль відновлюється до жовтої (заліzosинеродистого калію).

Реакція добігає кінця тільки у присутності іонів Zn<sup>2+</sup>. Утворюється нерозчинний цинк – заліzosинеродистий калій.



Надлишок заліzosинеродистого калію, який не витратили на окислення глюкози, визначається йодометричним шляхом.



Йод, який виділився, відтитровують тіосульфатом натрію (гіпосульфітом).



В кожному з чотирьох пробірок вносять по 2 см<sup>3</sup> розчину K<sub>3</sub>FeCN<sub>6</sub>, в три з них вносять по 0,5 см<sup>3</sup> отриманого гідролізату, четверта пробірка – контроль. Пробірки поміщають на киплячу водяну баню на 15 хвилин. Після охолодження в кожному пробірку вносять по 3 см<sup>3</sup> розчину KI·ZnSO<sub>4</sub>, 2 см<sup>3</sup> оцтової кислоти масовою долею 3 % і пару крапель розчину крохмалю масовою долею 1 %, в якості індикатора і титрують 0,005 н розчином натрій гіпосульфітом до зникнення забарвлення.

Вміст цукрів розраховують за формулою:

$$X = \frac{a \times V \times 100}{1000 \times b \times g}, \%$$

де  $a$  - маса глюкози знайдена за таблицею (додаток 2), мг

$V$  - загальний об'єм досліджуваного гідролізату, см<sup>3</sup>

$b$  - об'єм гідролізату, взятого на досвід, см<sup>3</sup>

$g$  - маса наважка, взятої на гідроліз, мг

*Визначення структури целюлозної матриці за допомогою мікроскопу.*

Наважку целюлозних матриць масою 1 г замочували водою, перемішували впродовж 15 хв., після чого тонким шаром наносили на предметне скло. Зразки поміщали під окуляр мікроскопу (4X/0,10; 160/0,17) та розглядали структуру целюлозних матриць.

#### 2.4 Способи статистичної обробки даних

У процесі статистичної обробки результатів дослідження було застосовано спосіб розрахунку середньоквадратичної відмінності.

Основною вжитою мірою коливання кількісної ознаки в межах варіаційного ряду є середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ -сигма). Вважається що більше середнє квадратичне відхилення, то вище ступінь коливання даного ряду.

Методика розрахунку містить у собі такі етапи:

1. Визначення середньої арифметичної величини (?).
2. Здійснення пошуку відмінностей окремо взятих варіацій від середньої арифметичної ( $d = V - M$ ).
3. У квадрат зводять кожне відхилення  $d^2$ .
4. Квадрати відхилень перемножуються на належні частоти  $d^2 \times p$ .
5. Знаходять суму добутків  $a(d^2 \times p)$
6. Саме ж середнє квадратичне відхилення обчислюють за формулою:  
при  $n > 30$ :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2 \times p}{n}}$$

де  $n$  - число всіх варіантів

## 2.5 Визначення КТК та ОПП

Для визначення КТК та ОПП використовували дерево прийняття рішень – послідовний ряд питань, що наведений на рисунку 2.3 [47].

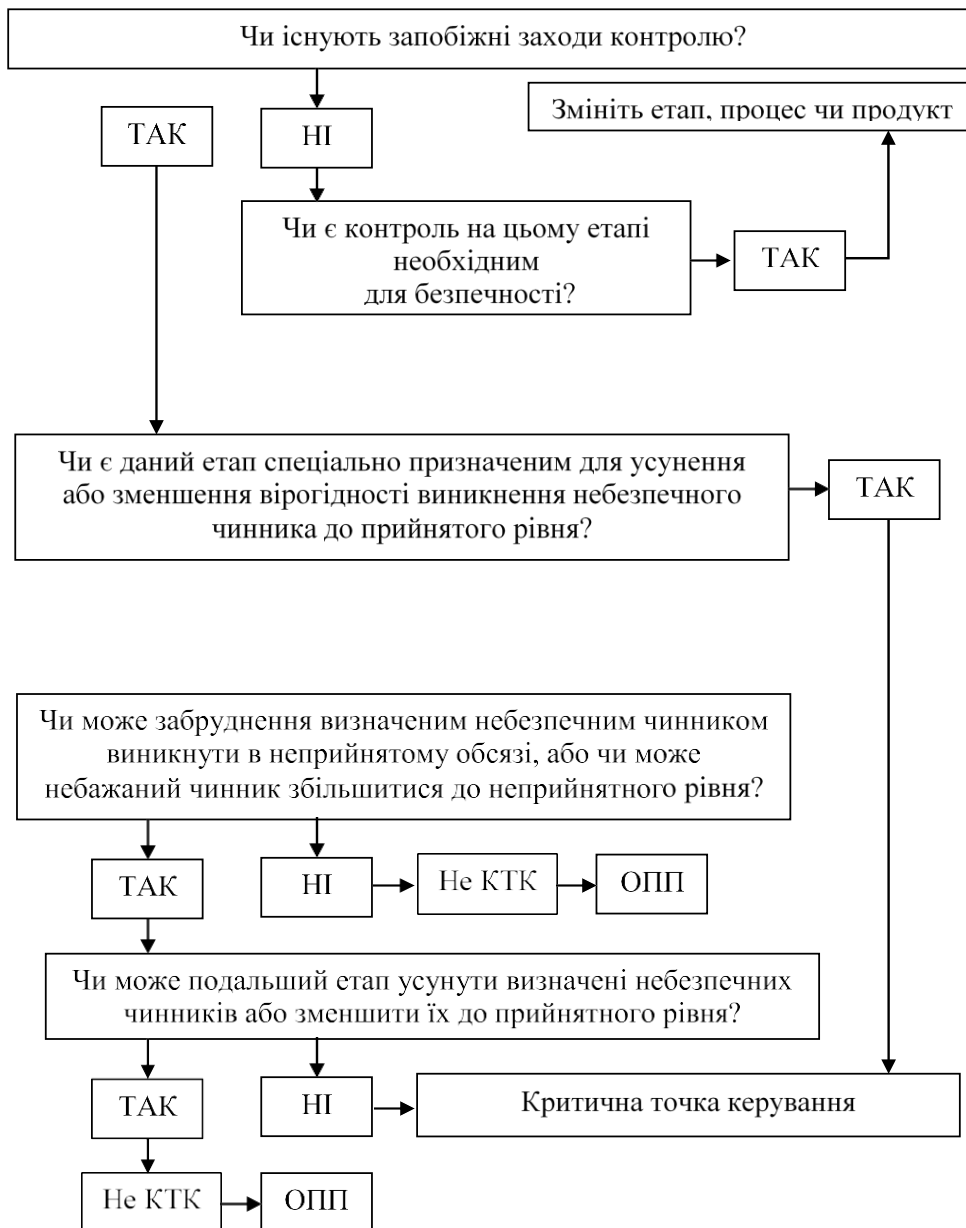


Рисунок 2.3 – Дерево прийняття рішень для визначення КТК та ОПП

## РОЗДІЛ 3. ОТРИМАННЯ СТАБІЛІЗОВАНОЇ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ХАРАКТЕРИСТИКА

### 3.1 Дослідження фізико-хімічних властивостей альфа-ліпоєвої кислоти

#### 3.1.1 Розчинність

Існують різні дані щодо розчинності  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти. Так наприклад, згідно [17] вона практично нерозчинна у воді і легко розчина у спирті, а її натрієва сіль добре розчиняється у воді. Водночас в інших джерелах [18] вказано, що вона може розчинитись у воді.

Надаючи характеристику об'єкту дослідження, визначили розчинність досліджуваної кислоти у деяких середовищах (табл. 3.1). У якості розчинників використовували: воду, етиловий спирт 96 %, етиловий спирт 70 %, 0,1 М NaOH, 0,1 М HCl, гексан, хлороформ, ацетон.

Таблиця 3.1 – Розчинність АЛК

Розчинник	Розчинність, %
Вода	18
Спирт етиловий 96%	92
Спирт етиловий 70%	92
0,1М NaOH	65
0,1М HCl	28
Гексан	25
Хлороформ	79
Ацетон	88

Як видно з представлених даних, найкращим розчинником є етиловий спирт, концентрацією 96% та 70%, де розчинність АЛК складає 92%.

#### 3.1.2 Спектри поглинання

З літературних даних відомо, що АЛК має максимум поглинання у різному діапазоні значень [17, 19, 20]. Для надання характеристики АЛК провели ряд досліджень стосовно визначення довжини хвилі, при якій можливо кількісно визначити АЛК у різних розчинниках.

Нижче наведено відповідні залежності показників оптичної густини від довжин хвилі поглинання АЛК у кожному з вказаних розчинників (рис. 3.1 – 3.8).

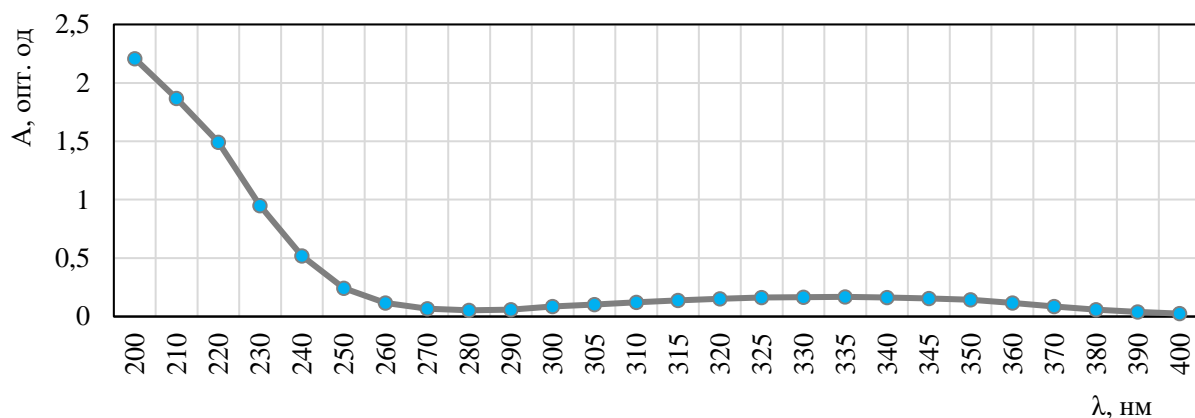


Рисунок 3.1 – Визначення максимуму поглинання АЛК у воді

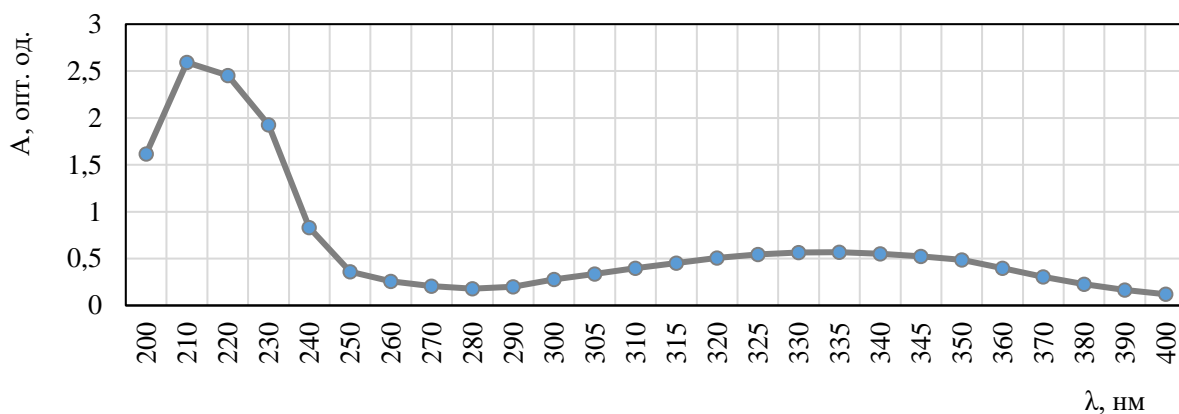


Рисунок 3.2 – Визначення максимуму поглинання АЛК у етиловому спирті 96%

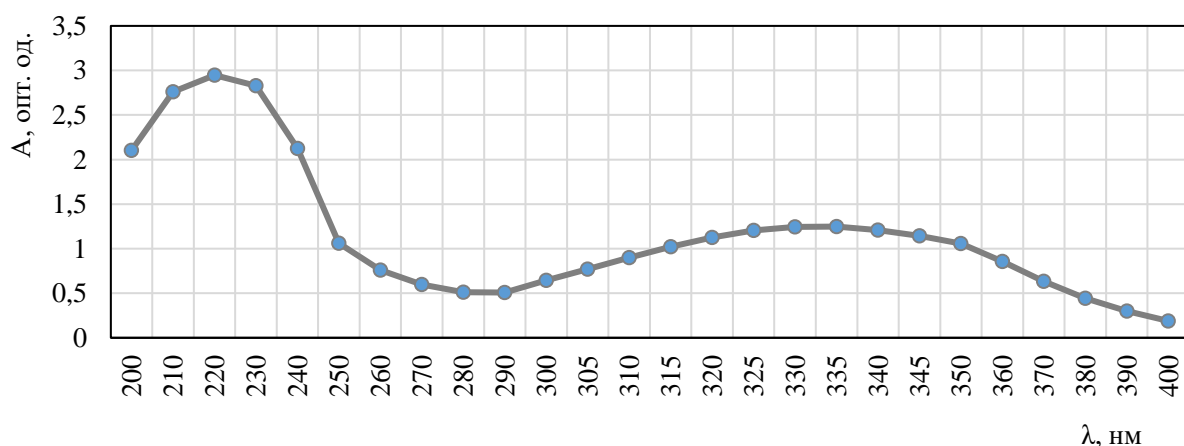


Рисунок 3.3 – Визначення максимуму поглинання АЛК у етиловому спирті 70%

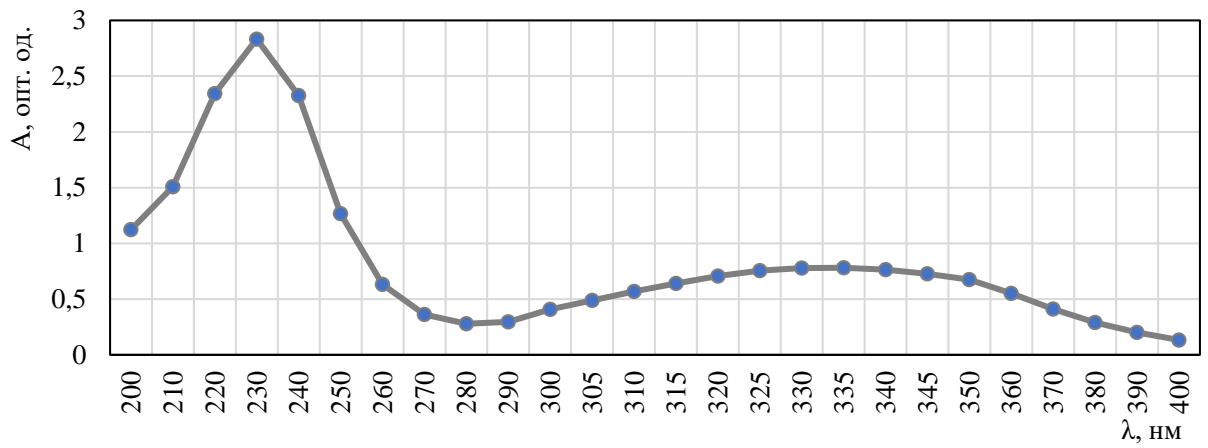


Рисунок 3.4 – Визначення максимуму поглинання АЛК у 0,1М розчині NaOH

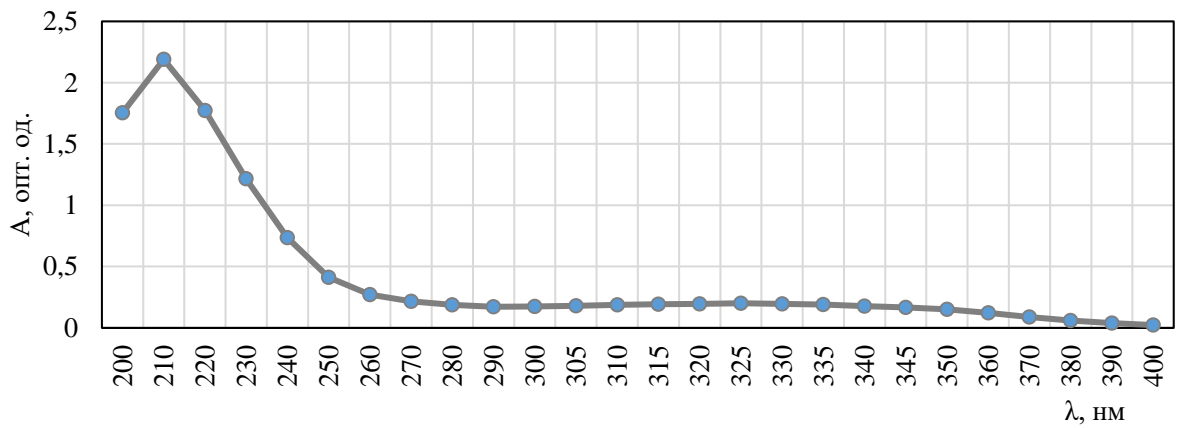


Рисунок 3.5 – Визначення максимуму поглинання АЛК у 0,1 М розчині HCl

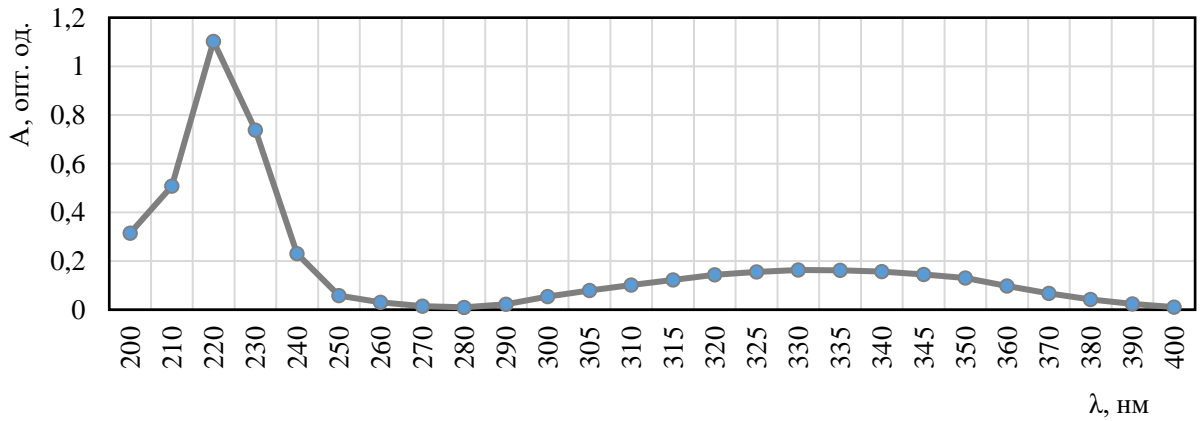


Рисунок 3.6 – Визначення максимуму поглинання АЛК у гексані

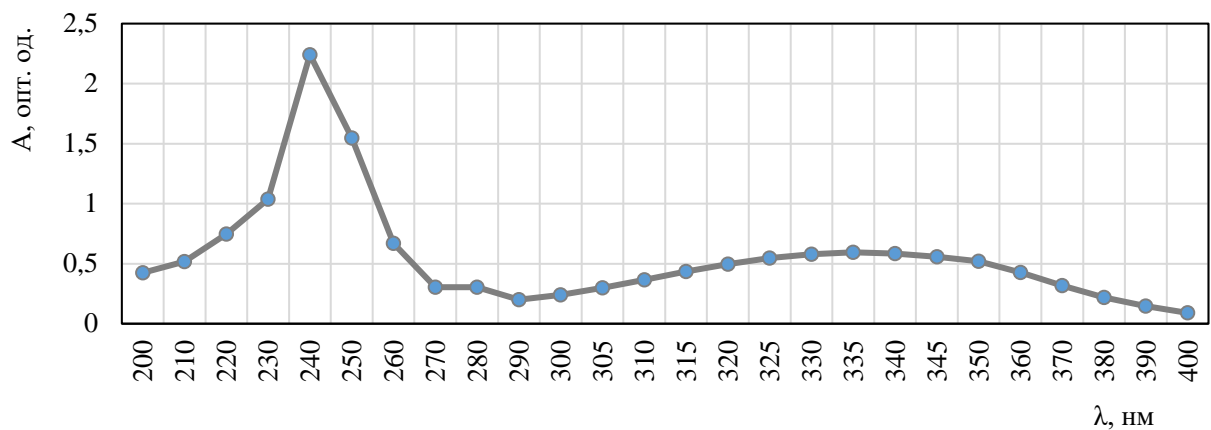


Рисунок 3.7 – Визначення максимуму поглинання АЛК у хлороформі

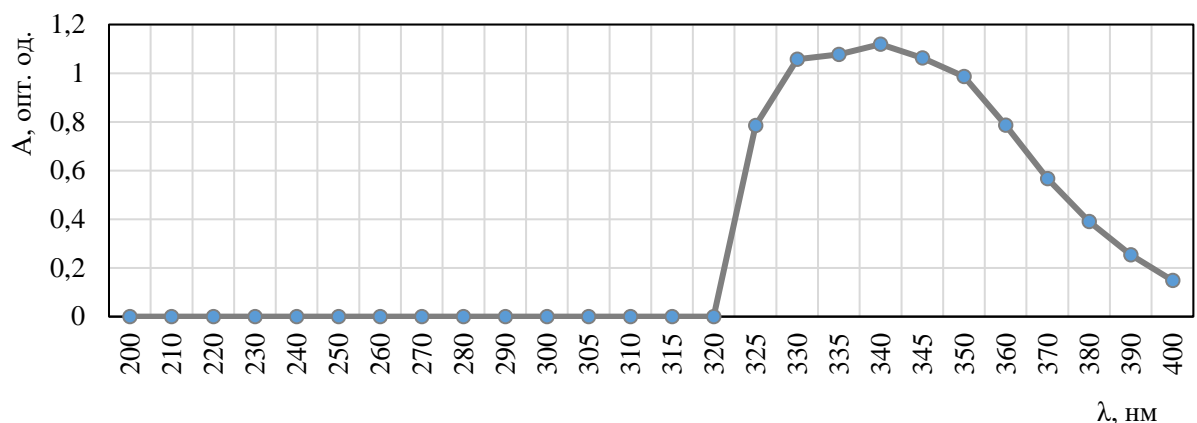


Рисунок 3.8 – Визначення максимуму поглинання АЛК у ацетоні

Як видно з представлених даних, максимум поглинання складає: для води 200 нм; етилового спирту концентрацією 96 % та 0,1М розчину хлоридної кислоти – 210 нм; етилового спирту концентрацією 70 % та гексану – 220 нм; 0,1М розчину NaOH – 230 нм; ацетону – 340 нм; хлороформу – 240 нм. Як видно з представлених даних, максимум поглинання АЛК при використанні 96 % етанолу, який є найкращим розчинником для цієї речовини, знаходиться при 215 нм, саме ним користувались у подальших дослідженнях щодо кількісного визначення АЛА у розчинах.

### 3.2 Отримання стабілізованої альфа-ліпоєвої кислоти та її характеристика

Згідно даних літературних джерел, як відмічалось у розділі 1 природні полімери, зокрема полісахариди, чинять стабілізаційну дію на АЛК. Таким впливом володіє амілоза, деякі водоростеві полісахариди, хітозан. Враховуючи це,

здійснили спробу оцінити можливість стабілізації і, відповідно, підвищення біодоступності АЛК шляхом її іммобілізації на целюлозі та її похідній МКЦ.

Стабілізовану АЛК отримували шляхом нанесення її спиртових розчинів на целюлозні матриці. У дослідженнях варіювали концентрацією АЛК та гідромодулем (табл. 3.2). Фото отриманих комплексів представлено на рисунку 3.9.

Таблиця 3.2 – Умови отримання АЛК на целюлозній матриці

№ зразку	Целюлозна матриця	Концентрація, $C_{АЛК}$ $мг/см^3$	Гідромодуль
1	МКЦ	1,0	1
2			2
3			3
4		10,0	1
5			2
6			3
7	Целюлоза	1,0	1
8			2
9			3
10		10,0	1
11			2
12			3



Рисунок 3.9 – комплекси з МКЦ (ліворуч) та з целюлозою (праворуч)

Для визначення ступеня стабілізації АЛК шляхом її іммобілізації на целюлозі та МКЦ проводили низку дослідів:

1. Ступінь виходу у розчин АЛК вичерпною екстракцією етанолом з іммобілізованих зразків. У досліді використовували зразки АЛК отримані при гідромодулі 2 і концентрації АЛК 10%, температура 18 °С (табл.3.3).

Таблиця 3.3 – Час виходу АЛК у рідку фазу (етанол) з іммобілізованих зразків.

Час, хв	Кількість АЛК в розчині, % від вмісту іммобілізованої АЛК	
	МКЦ	Целюлоза
30	25,0	60,3
60	5,4	4,1
90	7,5	7,1
120	8,1	2,5
150	5,4	3,0
180	2,9	1,3
210	3,2	1,0
240	4,6	0,7
270	1,9	0
300	0	0
всього	64	80

Як свідчать отримані дані ступінь утримання АЛК на носіях має суттєву різницю, яка особливо помітна на першому етапі – перші 30 хв. Якщо за цей період з МКЦ вивільняється тільки 25 % АЛК, то для целюлозного носія цей показник більш ніж у двічі. Якщо на протязі усього експерименту за 5 годин у рідку фазу вийшло з МКЦ 64 % АЛК, то з целюлози – 80%. Тобто наявні переваги МКЦ як утримувальної матриці для АЛК. У той же час слід підкреслити, що екстрагентом у даному досліді був етанол, якій у є відсутнім у фізіологічних умовах. Тим

не менш, результати цього дослідю свідчать про пролонгований вихід АЛК з обох носіїв і як наслідок, доцільність – їх стабілізаційний ефект.

2. Другий дослід спрямований на визначення впливу температури на іммобілізовані форми АЛК в порівнянні з її вільною формою (рис.3.10). При його виконанні визначали кількість АЛК, що залишилася у зразках після того, як їх піддавали впливу температури на протязі певного часу. Для цього незруйновану АЛК вилучали зі зразків вичерпною екстракцією етанолом і визначали в ньому її кількість у процентах до вихідної. Дослід здійснювали при 100 °С

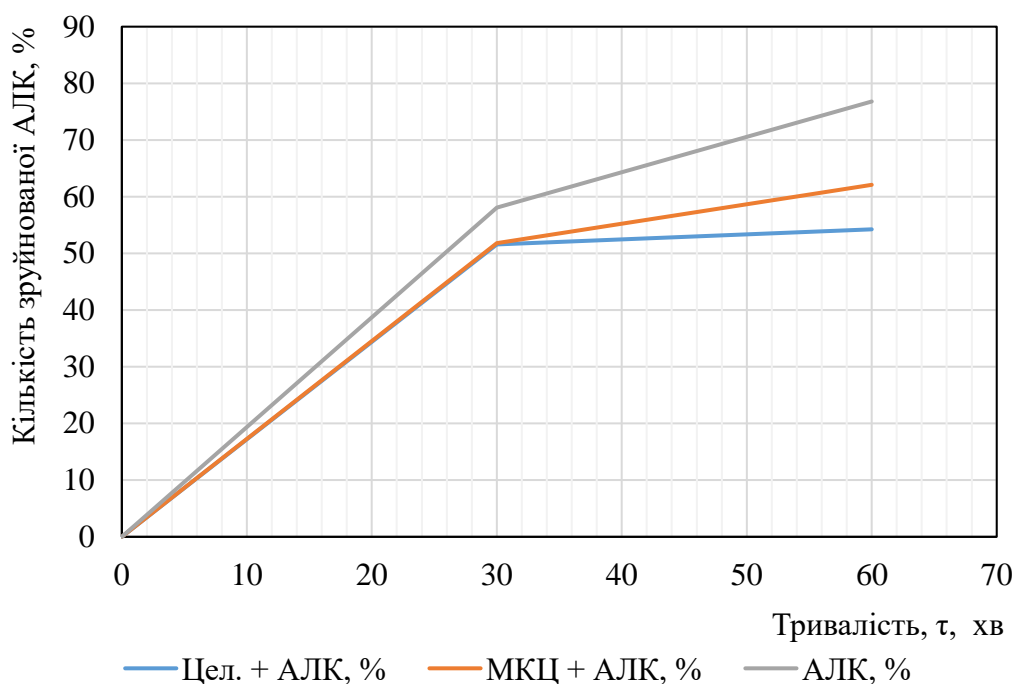


Рисунок 3.10 – Залежність кількості зруйнованої АЛК від часу температурної обробки

Як видно з наведених даних за першу годину температурної обробки руйнується майже 80 % вільної АЛК, яка як відомо, є досить лабільною у температурному відношенні речовиною. Матриці мають виражений стабілізаційний ефект на АЛК, що найбільш притаманний целюлозній матриці, яка дозволяє знизити її на майже на 30 %. Трохи менше виражений цей ефект для МКЦ. Проте обидві матриці безумовно проявляють стабілізаційну дію.

3. Третій дослід було присвячено визначенню стабілізаційного ефекту обраних полісахаридів на АЛК вже не у спиртовому середовищі, а у водній фазі с

включенням деяких речовин, що частково дозволяють імітувати середовища шлунку і кишківника людини.

Отримані продукти піддавали витримці у розчинах, склад і концентрація яких відповідав таким умов шлунку та кишківника, за винятком ферментної складової, оскільки остання не має змоги до деструкції ні полісахаридів, які використовувалися як матриці, ні АЛК. Терміни експозиції в визначалися стандартними даними щодо перебування їжі у шлунку та кишківнику. Дослід здійснювали при температурі, що відповідає фізіологічним умовам – 36-37°C. Після цього оброблення тверду фазу відокремлювали від рідкої після чого визначали кількість АЛА у відповідних розчинах (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Ступінь стабілізації АЛК, отриманої іммобілізацією на целюлозних матрицях

№ зразку згідно табл.3.2	Залишилось в комплексі, %	Зруйнувалось, %
1	61,2	38,8
2	72,6	27,4
3	81,4	18,6
4	75,0	25
5	59,8	40,2
6	59,2	40,8
7	49,1	51,1
8	75,8	24,2
9	58,0	42,0
10	57,0	43
11	95,3	4,7
12	57,7	42,3
АЛК	24,5	75,5

Відповідні розрахунки дозволяють зробити висновок, що у будь-якому разі незалежно від умов дослідження (С<sub>АЛК</sub>, ГМ) іммобілізація безперечно має стабілізаційний вплив на АЛК, адже використання целюлози за даних умов дозволяє запобігти руйнації більш ніж 95 % АЛК від її кількості у складі вихідного комплексу, МКЦ – майже 80 %. Звертає на себе увагу той факт, що в процесі контрольного дослідження, тобто обробки не іммобілізованої (вільної) АЛК ступінь її руйнування сягає майже 75 %. Отже, різниця у поведінці цих зразків, є вражаючою. Таким чином можна прогнозувати, що у водному середовищі рідин шлунково-кишкового тракту стабілізаційна дія полісахаридів буде проявлятися найбільш виражено, ніж це мало місце в експериментах, які здійснювались у спиртовому середовищі. Це може пояснюватись співвідношенням гідрофільно-гідрофобних взаємодій при зміні природи екстрагенту. Відомо, що у полісахаридах гідрофобним фрагментом є піранозний (або фуранозний) цикл. З іншого боку він оточений значною кількістю гідроксильних груп, які надають полісахаридам гідрофільність, що зумовлює перевагу гідрофільних властивостей полісахаридів. «Примусове» занурювання АЛК у полісахаридну матрицю, що відбувається шляхом просочування спиртовим розчином АЛК полісахаридної матриці. Примушує АЛК занурюватись у капіляри целюлози або та утримуватись на її поверхні гідрофобними взаємодіями з циклічними фрагментами полісахариду, утруднює вихід цієї гідрофобної сполуки у зовнішній водний розчин. Це мабуть, і є передумовою того, що у водному розчині ці матриці працюють більш ефективно, ніж у спиртовому оточенні.

### 3.3 До питання про носії целюлозної природи

У розділі огляду літератури було розглянуто як молекулярну, так і надмолекулярну структури целюлози. Остання є досить складною: фібрили, мікрофібрили, аморфні ділянки, кристалічні ланки. Отже доступність целюлозних матриць дії будь-яких реагентів залежить від особливостей цієї надмолекулярної структури. У зв'язку з цим зробили спробу надати, хоча б у першому наближенні,

деякі характеристики застосованих зразків. На рисунку 3.11 наведено у графічному вигляді результати визначення у целюлозі легкодоступної фракції, яку інколи ототожнюють з «аморфною» фракцією, згідно методу [40,51].

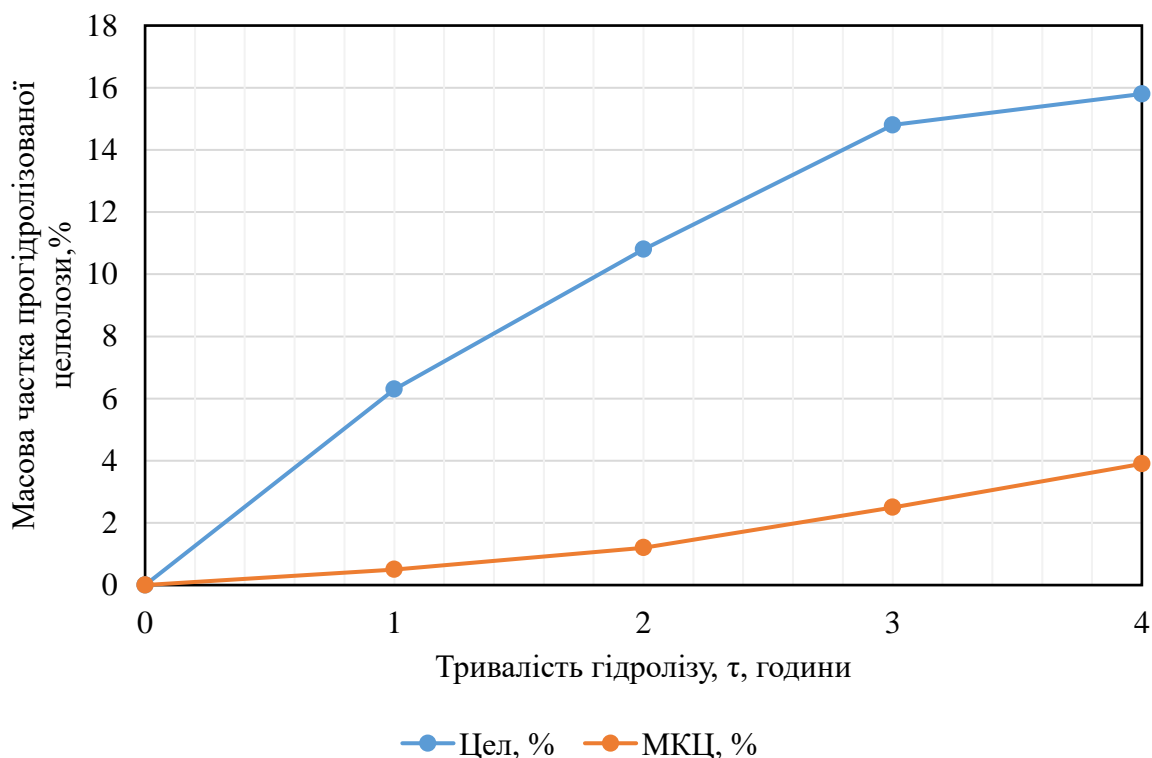
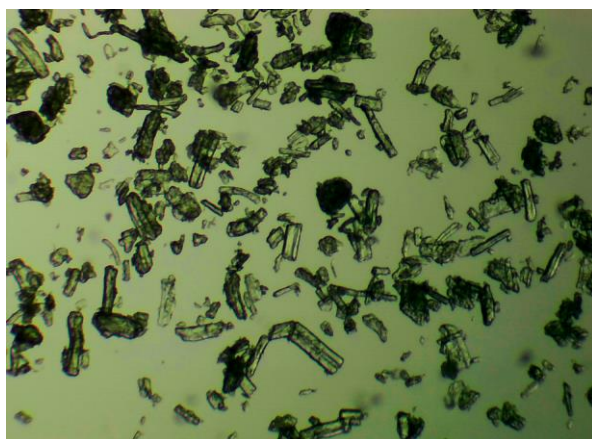
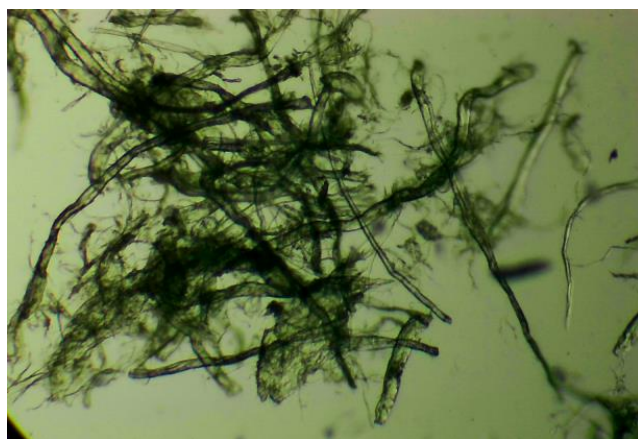


Рисунок 3.11 – Залежність гідролізу целюлози від часу гідролізу

Уявлення про структуру зразків целюлози можна отримати з фото, зроблених під мікроскопом, що наведені нижче (рис. 3.12). На них чітко видно різницю у структурі зразків.



МКЦ



Целюлоза

Рисунок 3.12 – Фото на мікроскопі 4X/0.10 (160/0.17)

Вважається, що хімічні реакції швидше відбуваються у аморфній фракції, ніж у кристалічній, проте. Ця закономірність часто не витримується. Згідно отриманих результатів вміст легкодоступної фракції у нативній целюлозі складає 16 %, а в МКЦ – 4 %. Ці дані узгоджуються з уявленнями про мікрокристалічну целюлозу як таку, що представлена переважно кристалічною фракцією. Очевидно, саме завдяки наявності відносно значного вмісту легкодоступної фракції нативна целюлоза у водному середовищі має більш виражений стабілізуючий ефект на АЛК ніж МКЦ. Отже, ґрунтуючись на сукупності отриманих даних, можна стверджувати, що целюлоза, як і її модифікована форма МКЦ, являються перспективними матрицями для іммобілізації АЛК, що зумовлюють стабілізацію цієї біологічно активної речовини. Ураховуючи величину стабілізаційного ефекту, доцільним є виробництво АЛК, стабілізованої саме на целюлозі – біосумісну та біорозкладаєму пребіотичної дії.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. АЛК є гідрофобною органічною речовиною, яка, практично, не розчиняється у воді. Визначено, що найкращим розчинником АЛК є етанол; йому поступають в незначній мірі хлороформ та ацетон.

2. Встановлено максимуми поглинання АЛК у різних розчинниках, отримані дані було використано для кількісного визначення АЛК.

3. Розроблено спосіб іммобілізації АЛК шляхом нанесення її спиртових розчинів на целюлозні матриці. В якості целюлозних матриць використовували – целюлозу та МКЦ, а у дослідженнях варіювали концентрацією АЛК та гідромодулем.

4. Доведено ефективність іммобілізації АЛК на целюлозних матрицях. При отриманні стабілізованої АЛК як фізіологічно-функціонального харчового інгредієнту доцільним є використання не модифікованої целюлозної матриці, а не МКЦ.

## РОЗДІЛ 4. ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ВИРОБНИЦТВА СТАБІЛІЗОВАНОЇ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА АНАЛІЗ НЕБЕЗПЕЧНИХ ЧИННИКІВ ЇЇ ВИРОБНИЦТВА

### 4.1 Розробка технологічної схеми виробництва стабілізованої альфа-ліпоєвої кислоти

Аналіз літературних джерел та результати виконаних експериментальних досліджень дозволили обґрунтувати технологію отримання стабілізованої АЛК на целюлозі.

На рисунку 4.1 представлена технологічна схема виробництва стабілізованої АЛК.

Основними інгредієнтами для виробництва даного продукту є АЛК та целюлоза. Їх транспортують усіма видами транспорту в критичних транспортних засобах відповідно до правил перевезення вантажів чинних на цьому виді. Транспортні засоби повинні забезпечувати збереженість сировини при транспортуванні та зберіганні. Під час перевезення, навантажування та розвантажування продукція повинна бути захищена від дії атмосферних опадів.

Компоненти постачають у тарі або плівці, що дозволені для упаковки харчових продуктів Міністерством охорони здоров'я України. Пакування сировини повинно забезпечити його захист від сонячних променів.

Приймання сировини, допоміжних матеріалів проводять за наявності товаротранспортної накладної та посвідчення про якість та безпеку. Сировина, допоміжні, таропакувальні матеріали, повинні відповідати вимогам діючих стандартів, технічних умов, санітарних норм і правил, гігієнічних нормативів.

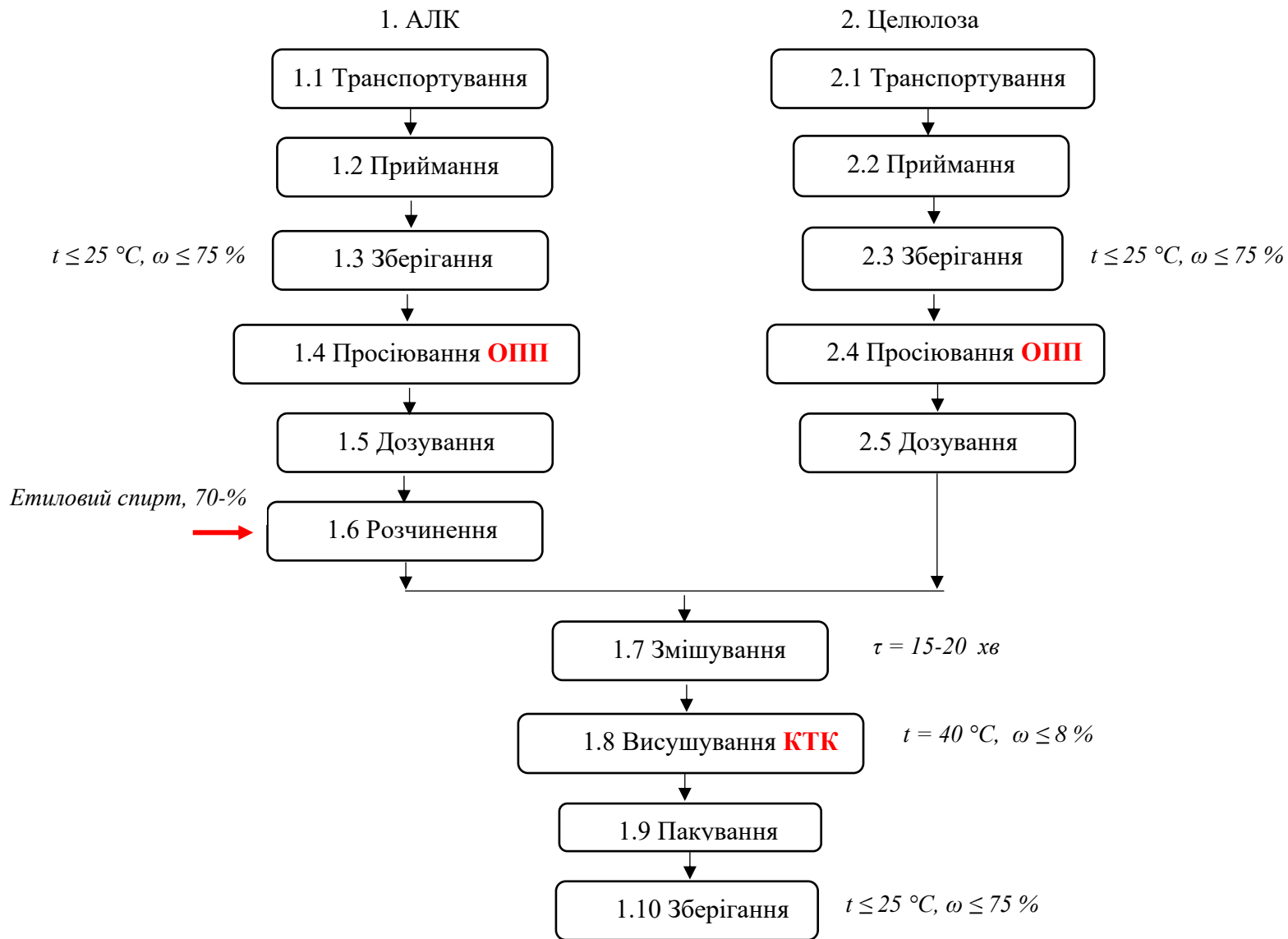


Рисунок 4.1 – Технологічна схема виробництва стабілізованої АЛК

АЛК та целюлоза, що потрапляють до виробництва, повинні відповідати органолептичним і фізико-хімічним показникам, які наведені у таблицях 4.1 та 4.2 відповідно.

Таблиця 4.1 – Органолептичні показники

<i>Показник</i>	<i>Характеристика</i>	
	<i>АЛК</i>	<i>Целюлоза</i>
Зовнішній вигляд	дрібнодисперсний порошок	волокнистий порошок
Смак та аромат	гіркуватий	без стороннього запаху та смаку
Колір	жовтий	білий або майже білий

Таблиця 4.2 – Фізико-хімічні показники

<i>Показник</i>	<i>Значення</i>	
	<i>АЛК</i>	<i>Целюлоза</i>
Вміст, %, не менше	80	95
Масова доля вологи, %, не більше	4	2 – 2,2
Вміст додаткових домішок	Не допускається	

Прийняті на підприємство сировина та матеріали зберігаються у відповідності з вимогами нормативної документації та за температурними параметрами, вказаними на упаковці. АЛК зберігають у сухому місці, уникаючи сонячних променів. Целюлозу зберігають у чистих, сухих та добре вентильованих приміщеннях при температурі не вище 20°C і за відносної вологості повітря не вище ніж 75 %.

Передавання сировини та матеріалів на виробництво проводиться згідно принципів FIFO (англ. First in, first out – «першим прийшов – першим пішов»).

АЛК просіюють, зважують на вагах згідно рецептури, дозують та змішують у ємності з мішалками з 70% етиловим спиртом, далі насосам дозують отриманий розчин у реактор, де вже згідно рецептури знаходиться очищена та дозована целюлоза, яка перед тим через насос потрапила туди зі своєї ємності; отриману суміш залишають на 15-20 хв при постійному перемішуванні. Далі отриманий продукт через насос потрапляє до сушильного апарату, де відбувається сушіння за температурі 40°C до остаточної волого 8 %.

Отриману суміш подають на автоматичну лінію пакування у капсули, яка складається з наступних робочих одиниць: машина для наповнення капсул; полірувальник капсул; металошукач; машина для подачі капсул; автоматична машина для укладання капсул; вологопоглинач; машина для термозварювання фольги; укупуруювальна машина; етикетувальна машина.

Отриманий за такою технологією комплекс АЛК з целюлозою повне відповідати за органолептичними показниками, які наведені у таблиці 4.3, за фізико-хімічними – у таблиці 4.4, за мікробіологічними – у таблиці 4.5, за показниками безпеки – у таблиці 4.6.

Таблиця 4.3 – Органолептичні показники стабілізованої АЛК

<i>Показник</i>	<i>Характеристика</i>
Зовнішній вигляд	капсули
Смак та аромат	прісний
Колір	жовтуватий

Таблиця 4.4 – Фізико-хімічні показники стабілізованої АЛК

<i>Показник</i>	<i>Значення</i>
Вміст АЛК на целюлозі, %, не менше	95
Масова доля вологи, %, не більше	4
Вміст додаткових домішок	Не допускається

Таблиця 4.5 – Мікробіологічні показники стабілізованої АЛК [42]

<i>Показник</i>	<i>Дозволена кількість</i>
Загальна кількість аеробних м/о	Не більше $10^4$ КУО в 1 г (мл)
Загальна кількість дріжджів та цвілевих грибів	Не більше $10^2$ КУО в 1 г (мл)
Ентеробактерій, стійких до жовчі	Не більше $10^2$ КУО в 1 г (мл)
<i>Escherichia coli</i>	Відсутня в 1 г (мл)
<i>Salmonella spp.</i>	Відсутня в 10 г (мл)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Відсутня в 1 г (мл)

Таблиця 4.6 – Допустимі рівні вмісту токсичних елементів та радіонуклідів [43]

<i>Показник</i>	<i>Допустиме значення</i>
Токсичні елементи, мг/кг:	
Свинець	5,0
Миш'як	3,0
Кадмій	1,0
Ртуть	1,0
Радіонукліди, Бк/кг:	
Цезій-137	200
Стронцій-90	100

#### 4.2 Аналіз небезпечних факторів виробництва стабілізованої альфа-ліпосової кислоти

Згідно чинного законодавства, кожне харчове підприємство повинно випускати якісну та безпечну продукцію. Виходячи з цього, дослідження потенційно небезпечних факторів на всіх етапах виробництва продукції: від сировини до зберігання готової продукції на складі, дає впевненість у безпечності готового продукту. Для організації контролю безпечності та якості харчових продуктів на сучасному рівні необхідно розробити систему НАССР (Hazard Analysis and Critical

Control Point – аналіз небезпечних чинників і критичні точки керування) – це попереджувальна система контролю небезпечних факторів, а не інструмент реагування на їх виникнення. В основі системи НАССР лежить виявлення та контроль біологічних, хімічних, фізичних та інших чинників, матеріалів або продуктів, які негативно впливають або можуть негативно впливати на здоров'я людини за певних умов в критичних точках технологічного процесу виробництва харчових продуктів [44-46].

В основі системи НАССР лежить сім основних принципів та 12 шагів, послідовне виконання яких дозволяє успішно використовувати НАССР на підприємстві [47].

По-перше, до НАССР-групи необхідно долучити спеціалістів різних галузей знань:

- головний інженер добре обізнаний на всіх операціях виробництва та на обладнанні, яке функціонує на цій технологічній лінії;
- головний технолог компетентний у вирішенні питань з технології та знає всі тонкощі технологічного процесу;
- завідувач лабораторії – спеціаліст з якості та безпечності виготовленої продукції, а також сировини, допоміжних матеріалів та пакувальних засобів, у проведенні аналізів контролю якості та безпечності продукції;
- лаборант проводить відбір проб для проведення аналізів.

Другий шаг: необхідно скласти повний опис продукту, включаючи відповідну інформацію щодо безпечності: склад, фізична/хімічна структура, вид оброблення, спосіб пакування, термін та умови зберігання, спосіб реалізації, передбачуваний споживач та спосіб споживання. Опис готового продукту на- дано у таблиці 4.7.

Опис сировини, для виробництва готового продукту, наведено у таблицях 4.8 та 4.9

Таблиця 4.7 – Опис готового продукту

Інформація, що зазначається	Пояснення
Офіційна назва продукту	<i>Стабілізована Альфа-ліпоева кислота на нативній целюлозі (ДД)</i>
Нормативний документ, за яким виробляється продукт	ТУ на виробництво альфа-ліпоева кислота на нативній целюлозі
Перелік сировини, матеріалів, що використовуються під час виробництва	Нативна альфа-ліпоева кислота, нативна целюлоза, 70-% етиловий спирт
Органолептична характеристика	Продукт випускається у вигляді капсул жовтуватого кольору, смак та запах пріснуватий
Фізико-хімічні характеристики	Вміст АЛК підвищеної біодоступності, %, не менше – 95; Масова доля вологи, %, не більше – 4; Вміст додаткових домішок – не допускається.
Вимоги до безпечності	Вміст токсичних елементів, мк/кг, не більше ніж: свинець – 5,0; кадмій – 1,0; миш'як – 3,0; ртуть – 1,0. Радіонукліди, Бк/кг, не більше ніж: цезій-137 – 200; стронцій-90 – 100.
Споживче пакування	Дієтичну добавку фасують у невеликі картонні коробки або пластикові баночки. Тара повинна бути дозволена Міністерством охорони здоров'я України.
Транспортне пакування	Готовий продукт складають у картонні коробки або ящики, обмотують поліетиленою плівкою.
Вимоги до маркування	На етикетці або безпосередньо на споживчій тарі у доступній для сприйняття споживачем формі типографським, літографічним або іншим способом зазначають таку інформацію: — назву виробника, його адреса і місце виготовлення; — назву продукту; — кількість продукту; — склад продукту; — дату виготовлення; — термін придатності до споживання; — умови зберігання. Маркування продукції у споживчій тарі здійснюється у відповідності з діючим законодавством України за «Гігієнічні вимоги до дієтичних добавок», затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19.12.2013 р. № 1114.
Умови зберігання та строк придатності	Зберігають за температури від 0 до 25 °С та відносній вологості повітря не більше ніж 75 % протягом 12 місяців.
Транспортування та реалізація	Перевозять в критих транспортних засобах усіма видами транспорту відповідно до правил перевезення вантажів, що діють на відповідних видах транспорту. Оптова та роздрібна торгівля, спеціальні відділи у торгових мережах, аптечна мережа.
Дані про передбачуваного споживача та специфічну групу споживачів	Без обмежень, крім уразливих груп або індивідуальної непереносимості до компонентів продукту. Зберігати в недоступному для дітей місці.
Потенційно можливе використання не за призначенням	Вживання після закінчення строку придатності.
Спосіб вживання	З упаковки вийняти капсулу та проковтнути, запивши водою.

Таблиця 4.8 – Опис альфа-ліпоевої кислоти

1	Найменування сировини	<b>Альфа-ліпоева кислота</b>	
2	Назва та позначення НД	ТУ «Альфа-ліпоева кислота»	
3	Органолептичні показники	Зовнішній вигляд	Дрібнодисперсний порошок
		Колір	жовтий
		Аромат	Без запаху
4	Фізико-хімічні показники	Найменування показника	Норма
		Вміст, %, не менше	80
		Масова доля вологи, %, не більше	4
		Вміст додаткових домішок	Не доп.
5	Показники безпеки	Вміст токсичних елементів, мг/кг, не більше	Норма
		Відсутні	
		Мікробіологічні показники, не більш	Норма
		Відсутні	
6	Склад, окремо добавки	Альфа-ліпоева кислота	
7	Походження та спосіб виробництва	Штучне. Альфа-ліпоеву кислоту отримують з хлорангідриду етилового ефіру адипінової кислоти	
8	Спосіб пакування, постачання, умови і терміни зберігання, термін придатності	Великі об'єми альфа-ліпоевої кислоти пакують у темні поліетиленові мішки. Перевозять у ящиках усіма видами транспорту, уникаючи прямого потрапляння сонячних променів. Сировину зберігають у чистих, сухих, добре вентильованих складських приміщеннях за температури від 0 °С до 25 °С і відносної вологості повітря не більше ніж 75 %. Термін придатності: 12 місяців.	
9	Підготовка до використання	Розкриття мішку, просіювання, дозування	
10	Супроводжувальні документи	Сертифікат якості, протокол про вміст токсичних елементів та радіонуклідів.	
11	Показники, які контролюються під час вхідного контролю	Фізичний показник: сторонні предмети	

Таблиця 4.9 – Опис інгредієнту – целюлоза

1	Найменування сировини	<b>Целюлоза</b>	
2	Назва та позначення НД	ТУ «Бавовняна целюлоза»	
3	Органолептичні показники	Зовнішній вигляд	Дрібнодисперсний порошок
		Колір	Білий або майже білий
		Аромат	Без запаху
4	Фізико-хімічні показники	Найменування показника	Норма
		Вміст, %, не менше	95
		Масова доля вологи, %, не більше	2-2,2
		Вміст додаткових домішок	Не доп.
5	Показники безпеки	Вміст токсичних елементів, мг/кг, не більше	Норма
		Стронцій	10 · 10 <sup>-6</sup>
		Кадмій	
		Ртуть	
		Миш'як	
Мікробіологічні показники, не більш		Норма	

		Пліснява та дріжджі, в 1 г	Не доп.
6	Склад, окремо добавки	Целюлоза	
7	Походження та спосіб виробництва	Рослинне. Целюлозу отримують шляхом переробки бавовни та деревени	
8	Спосіб пакування, постачання, умови і терміни зберігання, термін придатності	Целюлозу пакують у великі поліетиленові мішки або залізні бочки. Перевозять усіма видами транспорту. Сировину зберігають у чистих, сухих, добре вентильованих складських приміщеннях за температури від 0 °С до 25 °С і відносної вологості повітря не більше ніж 75 %. Термін придатності: 12 місяців.	
9	Підготовка до використання	Розкриття мішку, просіювання, дозування	
10	Супроводжувальні документи	Сертифікат якості, протокол про вміст токсичних елементів та радіонуклідів.	
11	Показники, які контролюються під час вхідного контролю	Фізичний показник: сторонні предмети	

Далі група повинна ознайомитися з небезпечними чинниками, що становлять фактори ризику для виробництва, а також з принципами НАССР. На цьому етапі необхідно визначити сферу дії плану НАССР (табл. 4.10), для цього треба відзначити, яка саме ланка харчового ланцюга охоплюватиметься планом НАССР.

Таблиця 4.10 – Сфера дії плану НАССР

Показник	Характеристика
Харчовий продукт	дієтична добавка – стабілізована АЛК на нативній целюлозі
Категорія переробки (готовий до споживання та ін.)	для самостійного прийому
Процес(и)	транспортування, приймання, зберігання, просіювання, дозування, розчинення, змішування, висушування, пакування, зберігання
Виробничі підрозділи	технологічний цех, дільниця пакування та фасування

Четвертий етап: технологічна схема виробництва. Ця схема повинна охопити всі етапи виробництва, які включені в план НАССР. Опис процесу має бути чітким, простим, але повним. Технологічна схема отримання АЛК на целюлозі наведена на рисунку 4.1.

Після чого проводиться перевірка блок-схеми на місці. Проаналізувавши технологію далі проводиться ідентифікація небезпечних чинників, яка полягає в ідентифікації біологічних, хімічних, фізичних агентів, які можуть спричинити шкідливий вплив на здоров'я людей. Результатом чого є «Протокол ідентифікації та оцінювання небезпечних чинників кількісним методом», який наведений у таблиці 4.11.

Таблиця 4.11 – Протокол ідентифікації та оцінювання НЧ

№	Етап (опис)	Небезпечний чинник: Ф – фізичний; Х – хімічний; Б – біологічний;	Клас (Ф, Х, Б)	Походження або джерело небезпечного чиннику	Характеристика небезпечного чиннику	Критична межа / Допустимий рівень в кінцевому продукті	Тяжкість наслідків (В)	Імовірність виникнення (С)	Суттєвість	Обґрунтування вибору	Пререквізитні програми (ПРП)
									Небезпечний чинник суттєвий? Так/Ні		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.1	Транспортування АЛК	Сторонні домішки	Ф	Потрапляння під час транспортування	Пил та мілке сміття	Не доп.	2	0,1	0,2	Постачальники сировини гарантують безпеку сировини наявністю супровідних документів, які перевіряються під час вхідного контролю.	Процедура вхідного контролю сировини і матеріалів. Процедура контролю якості та безпеки продукції.
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
1.2	Приймання АЛК	Сторонні домішки	Ф	Потрапляння під час транспортування	Пил та мілке сміття	Не доп.	2	0,1	0,2	Постачальники сировини гарантують безпеку сировини наявністю супровідних документів, які перевіряються під час вхідного контролю.	Процедура вхідного контролю сировини і матеріалів. Процедура контролю якості та безпеки продукції.
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
2.1	Транспортування целюлози	Сторонні предмети	Ф	Потрапляння під час транспортування	Пил та мілке сміття	Не доп.	2	0,1	0,2	Постачальники сировини гарантують безпеку сировини наявністю супровідних документів, які перевіряються під час вхідного контролю.	Процедура вхідного контролю сировини і матеріалів; Робоча інструкція;
		Токсичні елементи	Х	Наявність токсичних елементів	Важкі метали	Не більше $10 \cdot 10^{-6}$	3	0,1	0,3		

		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	Запобігання попадання сторонніх предметів в продукцію; Процедура контролю якості та безпеки продукції.
2.2	Приймання целюлози	Сторонні предмети	Ф	Потрапляння під час транспортування	Пил та мілке сміття	Не доп.	2	0,1	0,2	Постачальники сировини гарантують безпеку сировини наявністю супровідних документів, які перевіряються під час вхідного контролю.	Процедура вхідного контролю сировини і матеріалів. Процедура контролю якості та безпеки продукції.
		Токсичні елементи	Х	Наявність токсичних елементів	Важкі метали	Не більше $10 \cdot 10^{-6}$	3	0,1	0,3		
		Мікроорганізми	Б	З навколишнього середовища при порушенні умов приймання	Аеробні м/о, пліснява	Не доп.	2	0,2	0,4		
1.3	Зберігання АЛК	Відсутні	Ф	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
2.3	Зберігання целюлози	Відсутні	Ф	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
		Мікроорганізми	Б	При порушенні температурних режимів зберігання	Аеробні м/о, пліснява	Не доп.	2	0,2	0,4	Підтримка температурних параметрів в процесі зберігання. Контроль дотримання температурно-вологісних параметрів зберігання з боку виробнич. Лаб.	Процедура «Транс-ня, склад-ня, збер-ня, ДП і «Контроль якості та безпеки продукції»
1.4	Просіювання АЛК	Сторонні предмети	Ф	Пошкодження сита	Сторонні домішки	Не доп.	2	0,3	<b>0,6</b>	Сторонні домішки можуть нанести	Перевірка цілісності фільтру після

										шкоду здоров'ю людини, пошкодивши ротову порожнину та/або внутрішні органи.	кожного технологічного процесу.
		Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
2.4	Просіювання целюлози	Сторонні предмети	Ф	Пошкодження сита	Сторонні домішки	Не доп.	2	0,3	<b>0,6</b>	Сторонні домішки можуть нанести шкоду здоров'ю людини, пошкодивши ротову порожнину та/або внутрішні органи.	Перевірка цілісності фільтру після кожного технологічного процесу.
		Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
1.5	Дозування АЛК	Відсутні	Ф	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
2.5	Дозування целюлози	Відсутні	Ф	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
1.6	Розчинення	Відсутні	Ф	-	-	-	-	-	-	-	-
		Залишки миючих засобів	Х	Недотримання або відхилення від режимів миття обладнання та приготування концентрації миючих засобів	Миючі засоби	Не доп.	1	0,1	0,1	Використання нетоксичних миючих засобів дозволених МОЗ. Дотримання режимів миття та дезінфекції, контроль концентрації приготування мийних засобів, обладнання після миття на залишкову кількість миючих	Мийка технологічного обладнання, санобробка приміщень, прибирання території;
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
1.7	Змішування	Відсутні	Ф	-	-	-	-	-	-	-	-
		Залишки миючих засобів	Х	Недотримання або	Миючі засоби	Не доп.	1	0,1	0,1	Використання нетоксичних миючих засобів дозволених МОЗ.	Мийка технологічного обла-

				відхилення від режимів миття обладнання та приготування концентрації миючих засобів						Дотримання режимів миття та дезінфекції, контроль концентрації приготування мийних засобів, обладнання після миття на залишкову кількість миючих	днання, санобробка приміщень, прибирання території;
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
1.8	Висушування	Відсутні	Ф	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
		Розвиток мікроорганізмів	Б	При порушенні температурних режимів та під час зростання показника вологості	Пліснява	Не доп.	2	0,3	<b>0,6</b>	Контроль дотримання параметрів	Контроль температури та вологості, запис показників у журнал
		Відсутні	Ф	-	-	-	-	-	-	-	-
1.9	Пакування	Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Ф	-	-	-	-	-	-	-	-
1.10	Зберігання	Відсутні	Х	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Б	-	-	-	-	-	-	-	-
		Відсутні	Ф	-	-	-	-	-	-	-	-

Якщо проаналізувати усі технологічні процеси до етапу висушування продукту, можна казати про наступне:

1) Значимість впливу від хімічних чинників, таких як токсичні елементи та залишки дезінфікуючих засобів для миття, низька. Зазвичай наявність і кількість токсичних елементів у сировині від перевірених постачальників не перевищує гранично допустимих норм, які затверджені у супровідних документах. У іншому випадку підприємство не буде переробляти потенційно-небезпечну сировину. Що ж стосується дезінфікуючих засобів – на підприємстві дозволено використання нетоксичних мийних засобів, які не зіпсують сировину або готовий продукт. Також персонал слідкує за періодичністю режимів дезінфекції і за концентрацією цих засобів.

2) Значимість впливу від фізичних чинників, таких як ювелірні прикраси, біжутерія, годинники, накладні нігті, волосся, пил та пісок з землею, уламки від обладнання, невелика, але не дорівнює нулю. Персонал підприємства зобов'язаний дотримуватися робочої інструкції та повинен мати форму, яка попередить потрапляння стороннього фізичного чиннику.

3) Значимість біологічного впливу присутня і під час деяких процесів вона має дуже високі показники значимості впливу. Так, наприклад, під час процесу сушіння, через недотримання контролю вологості і температури, може виникнути стороння мікрофлора, яка зіпсує готовий продукт. Насамперед це виникнення пліснявих грибів, які під час потрапляння до організму людини здатні викликати харчове отруєння, алергію, погіршити перебіг хронічних захворювань. Тому цей процес слід постійно контролювати.

Після проведення аналізу небезпечних чинників, необхідно визначити критичні точки керування (КТК) та операційні програма-передумови (ОПП).

За допомогою дерева рішень провели розподіл суттєвих небезпечних чинників та віднесли до плану НАССР та ОПП: у таблиці 4.12 наведений план НАССР виробництва стабілізованої АЛК, у таблиці 4.13 наведений ОПП.

Таблиця 4.12 – План НАССР виробництва стабілізованої АЛК

КТК №_сд.Пр.	Небезпечний (-) чинник(и), яким(и) керують у КТК	Захід – (оди) керування	Критична межа	Процедура моніторингу				Коригування та коригувальні дії (відповідальність) протоколи	Записи	Перевірка. Верифікація
				Вимірювання або спостереження	Хто виконує моніторинг/оцінює результат	Частота	Прилади, використ. Для моніторингу			
1.8 Висушування	Біологічний: розвиток мікроорганізмів	Постійний контроль температурних параметрів та перевірка вологості	T= 40 °C Остаточна вологість Макс = 8 %	Температура, вологість	Утримувач лінії висушування	Постійно	Автоматична реєстрація	Автоматична зупинка лінії та повторна сушка продукту. Налаштування обладнання. Посилений контроль параметрів сушіння.	Термограми, реєстрація на диску Журнал контролю лінії	Мікробіологічне дослідження на визначення промислової стерильності
					Оператор лінії висушування	Кожні 2 години	Візуально на дисплеї			

Таблиця 4.13 – ОПП виробництва стабілізованої АЛК

ОПП №_ /сд.Пр.	Небезпечний (-) чинник(и), яким(и) керують у ОПП	Захід (-) керування	Процедура моніторингу				Коригування та коригувальні дії (відповідальність) протоколи	Записи	Перевірка. Верифікація
			Вимірювання або спостереження	Хто виконує моніторинг/оцінює результат	Частота	Прилади, використ. Для моніторингу			
2.4 Просіювання целюлози	Фізичний: сторонні предмети	Перевіряння цілісності сита	Цілісність сита	Оператор лінії	Кожна партія	Візуально	Заміна пошкодженого сита на нове	Протокол огляду	Переглядання протоколів
1.4 Просіювання АЛК	Фізичний: сторонні предмети	Перевіряння цілісності сита	Цілісність сита	Оператор лінії	Кожна партія	Візуально	Заміна пошкодженого сита на нове	Протокол огляду	Переглядання протоколів

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Розроблена технологічна схема виробництва дієтичної добавки стабілізованої АЛК на целюлозі.

2. У результаті аналізу небезпечних чинників виробництва АЛК на целюлозі виявлено наступні суттєві небезпечні чинники: токсичні речовини, сторонні предмети, патогенні мікроорганізми.

3. Здійснено аналіз та ідентифікацію потенційно небезпечних чинників технології виробництва АЛК на целюлозі, розроблено план НАССР виробничого процесу, до якого віднесено етап сушіння (біологічний небезпечний чинник). До ОПП були включено етап просіювання АЛК та целюлозі (фізичний небезпечний чинник).

## РОЗДІЛ 5. ОХОРОНА ПРАЦІ ТА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРИДОВИЩА

Організація роботи з охорони праці на підприємствах повинна проходити у відповідності із Законами України «Про охорону праці», «Про пожежну безпеку», «Про забезпечення санітарного і епідемічного благополуччя населення» і чинними положеннями про службу охорони праці і службу пожежної безпеки.

Територія, виробничі, допоміжні і підсобні приміщення, устаткування, технологічні процеси, транспортні засоби підприємств повинні відповідати вимогам, що забезпечують безпечні і нешкідливі умови праці.

Ці вимоги включають безпечне використання території, виробничих, підсобних і допоміжних приміщень, безпечну експлуатацію устаткування і механізмів, організацію технологічних процесів, захист працівників від впливу шкідливих і небезпечних виробничих чинників, утримання виробничих приміщень і робочих місць відповідно до санітарно-гігієнічних норм і правил, улаштування санітарно-побутових приміщень.

Підприємства, незалежно від часу введення їх у дію, повинні бути обладнані спорудами, устаткуванням і пристроями для очищення викидів і скидів та їх знешкодження, зменшення впливу шкідливих факторів на навколишнє природне середовище.

Викиди речовин, що забруднюють, не повинні перевищувати значень нормативів гранично допустимих викидів, установлених для кожного джерела забруднення атмосфери (неорганізованих, вентиляційних викидів).

Для максимального зниження викидів шкідливих речовин повинні використовуватись найбільш сучасна технологія, методи очистки та інші технічні засоби у відповідності з вимогами санітарних норм проектування підприємств. Машина, механізми, устаткування, транспортні засоби і технологічні процеси, що впроваджуються у виробництво і в стандартах на які є вимоги щодо

забезпечення безпеки праці, життя і здоров'я людей, повинні мати сертифікати, що засвідчують безпеку їх використання, видані у встановленому порядку.

На кожному підприємстві відповідно до переліку робіт з підвищеною небезпекою повинен складатися перелік робіт з підвищеною небезпекою, виходячи із специфіки і складу виконуваних робіт.

Для безпечного виконання робіт на підприємстві повинні розроблятися і затверджуватися у встановленому порядку:

- інструкції з охорони праці для працівників за професіями або при виконанні окремих видів робіт;
- загально об'єктна інструкція про заходи пожежної безпеки та інструкції для всіх вибухопожежонебезпечних і пожежонебезпечних приміщень (цехів, дільниць, складів тощо). Ці інструкції мають вивчатися під час проведення протипожежних інструктажів, проходження пожежно-технічного мінімуму, а також у системі виробничого навчання [37].

### 5.1 Охорона праці

На підприємстві регулюється поведінка працівників на території підприємства і встановлюються спеціальні правила виконання робіт у виробничих приміщеннях, буд-майданчиках, тощо.

Під час робочого процесу має проводитися кілька інструктажів з питань охорони праці. Перший або вступний інструктаж проводиться перед початком роботи нового працівника. Він складається з:

- інформації про майбутні умови праці;
- відомостей про всі небезпечні або шкідливі виробничі фактори і їх можливість впливу на життя і здоров'я працівника.

За проведення вступного інструктажу відповідає фахівець з охорони праці.

Навчання з питань охорони праці працівників, зайнятих на роботах з підвищеною небезпекою, може проводитися як безпосередньо на підприємстві, так і іншим суб'єктом господарювання, який має необхідні навички.

Такі навчання повинні проводитися щорічно і підсумовуватися перевіркою знань працівника. Перевірка проводиться відповідною комісією підприємства, склад якої затверджується керівником підприємства.

На підприємстві повинні бути затверджені положення про навчання з питань охорони праці, а також графіки проведення навчання і перевірки знань з питань охорони праці. З цими документами працівники повинні бути ознайомлені.

Існує перелік обов'язкових медоглядів, які проводить роботодавець за свій рахунок:

- медогляд при прийомі на роботу з шкідливими або небезпечними умовами праці або таку, де є потреба у професійному доборі;
- періодичні медогляди працівників, зайнятих на зазначених вище роботах;
- щорічний обов'язковий медогляд осіб у віці до 21 року.

Атестація робочих місць проводиться на підприємствах, де на стан здоров'я працівників можуть негативно вплинути:

- технологічний процес;
- обладнання, сировина та матеріали, що використовуються.

Така атестація повинна проводитися атестаційною комісією, склад і повноваження якої визначаються наказом по підприємству в строки, передбачені колективним договором, але не рідше одного разу на 5 років. Відомості про результати атестації заносяться в картку умов праці.

Законодавством України регулюється процес розслідування та обліку нещасних випадків, професійних захворювань і аварій [38].

*Пожежна безпека*

Пожежна безпека об'єкта повинна забезпечуватися системами запобігання пожежі і протипожежного захисту, в тому числі організаційно-технічними заходами.

Системи пожежної безпеки повинні характеризуватися рівнем забезпечення пожежної безпеки людей та матеріальних цінностей, а також економічними критеріями ефективності цих систем для матеріальних цінностей, з урахуванням всіх стадій (наукова розробка, проектування, будівництво, експлуатація) життєвого циклу об'єктів і виконувати одну з наступних завдань:

- Виключати виникнення пожежі;
- Забезпечувати пожежну безпеку людей;
- Забезпечувати пожежну безпеку матеріальних цінностей;
- Забезпечувати пожежну безпеку людей і матеріальних цінностей одночасно.

Об'єкти повинні мати системи пожежної безпеки, спрямовані на запобігання впливу на людей небезпечних факторів пожежі, в тому числі їх вторинних проявів, на необхідному рівні.

Необхідний рівень забезпечення пожежної безпеки людей за допомогою зазначених систем повинен бути не менше 0,999999 запобігання впливу небезпечних факторів на рік у розрахунку на кожну людину, а допустимий рівень пожежної небезпеки для людей має бути не більше  $10^{-6}$  впливу небезпечних факторів пожежі, що перевищують гранично допустимі значення, в рік в розрахунку на кожну людину.

Об'єкти, пожежі на яких можуть призвести до масового ураження людей, що знаходяться на цих об'єктах, і навколишньої території небезпечними і шкідливими виробничими факторами, а також небезпечними факторами пожежі та їх вторинними проявами, повинні мати системи пожежної безпеки, що забезпечують мінімально можливу імовірність виникнення пожежі. Конкретні значення мінімально можливої ймовірності виникнення пожежі визначаються

проектувальниками і технологами при паспортизації цих об'єктів в установленому порядку.

Перелік цих об'єктів розробляється відповідними міністерствами (відомствами і т.п.) в установленому порядку.

Запобігання пожежі повинно досягатися запобіганням утворення горючого середовища і (або) запобіганням освіти в займистою середовищі (або внесення до неї) джерел запалювання.

Протипожежний захист має досягатися застосуванням одного з наступних способів або їх комбінацією:

- застосуванням засобів пожежогасіння та відповідних видів пожежної техніки;
- застосуванням автоматичних установок пожежної сигналізації і пожежогасіння;
- застосуванням основних будівельних конструкцій і матеріалів, в тому числі використовуваних для облицювання конструкцій, з нормованими показниками пожежної безпеки;
- застосуванням просочення конструкцій об'єктів антипіренами і нанесенням на їх поверхні вогнезахисних фарб (складів);
- пристроями, що забезпечують обмеження поширення пожежі;
- організацією за допомогою технічних засобів, включаючи автоматичні, своєчасного оповіщення та евакуації людей;
- застосуванням засобів колективного та індивідуального захисту людей від небезпечних факторів пожежі;
- застосуванням засобів протидимного захисту [39].

## 5.2 Охорона навколишнього середовища

Діючі підприємства харчової промисловості можуть забруднювати навколишнє середовище (повітря, природні водойми, ґрунт) своїми відходами і викидами, виробляти шум і т. п. Так, в повітря виносяться неприємні запахи, дим, гази від спалювання палива, рідкі стоки забруднюють водойми, а тверді -

грунт.

Щоб знизити шкідливий вплив промислових підприємств на здоров'я населення і навколишнє середовище, розроблені і постійно оновлюються санітарні норми і вимоги щодо проектування, улаштування та утримання підприємств харчової промисловості [50].

*Забруднюючі речовини повітря.* Основою для проведення робіт з нормування викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря є результати інвентаризації викидів шкідливих (забруднюючих) речовин в атмосферне повітря та їх джерел (щодо діючих господарюючих суб'єктів) і дані проектної документації (щодо вводяться в експлуатацію нових і (або) реконструйованих господарюючих суб'єктів).

Виходячи з даних про результати інвентаризації, визначаються джерела викидів та переліки забруднюючих речовин, що підлягають державному обліку і нормуванню, відповідно до чинних нормативних документів.

Нормування викидів забруднюючих речовин в атмосферу передбачає облік не тільки гігієнічних, але й екологічних нормативів якості атмосферного повітря [49].

*Поверхневі води.* При розміщенні, проектуванні, будівництві та введенні в експлуатацію нових і реконструйованих об'єктів, при технічному переозброєнні діючих об'єктів повинно бути забезпечено дотримання ГДК забруднюючих речовин у воді водойм і водотоків на основі використання «малоотходной» і безвідходної технології, систем повторного і оборотного водопостачання, а також заходів по очищенню, знешкодження і знезараження стічних вод і виробничих відходів, що забезпечують створення безстічних і безвідходних виробництв. Не допускається введення в експлуатацію нових і реконструйованих об'єктів, які не забезпечені спорудами для запобігання забруднення поверхневих і підземних вод [48]..

*Сміття і відходи.* Відходи бувають рідкі та тверді. Рідкі стоки видаля-

ють через каналізацію, тверді, що складаються головним чином з відходів рослинної сировини і сміття, збирають у спеціальні металеві збірники кубічної або циліндричної форми місткістю не більше 80-120 дм<sup>3</sup>. Такі збірники встановлюють на спеціальних асфальтованих або бетонаних майданчиках, розташованих не ближче 25 м від виробничих будівель. Сміттєзбірники необхідно очищати 1 раз в день і знезаражувати 10% розчином хлорного вапна (300 мг активного хлору на 1 дм<sup>3</sup> води) [50].

## РОЗДІЛ 6: ІНВЕСТИЦІЙНА ПРИВАБЛИВІСТЬ РОЗРОБКИ

За останні роки фармацевтичний ринок поповнився препаратами, що допомагають налагодити обмін речовин, підтримувати здоров'я волосся і шкіри, подовжити молодість, надають профілактичну дію. Одним з них є ліпоєва кислота.

На даний момент на ринках вибір альфа-ліпоєвої кислоти в препаратах дуже різноманітний, а купити їх можна в аптеці чи замовити через інтернет.

Всі існуючі препарати зазвичай відрізняються дозуванням діючої речовини АЛК в одній таблетці - від 25 мг до 600 мг. Це обумовлено тим, що для різних цілей прийому потрібно приймати різні дозування кислоти. Від цього дозування зазвичай і залежить ціна препарату [41].

У таблиці 6.1 буде наведений асортимент ліпоєвої кислоти із вмістом діючої речовини 600 мг в Україні (усі препарати є імпортованими).

Таблиця 6.1 - асортимент ліпоєвої кислоти в Україні

Назва продукту	Виробник	Ціна (грн)
«Alpha-lipoic acid 600» (600 мг, 60 капсул)	Doctor's Best	600
«Alpha-lipoic acid» (600 мг, 50 капсул)	Solgar	1280
«Alpha-lipoic acid» (600 мг, 60 капсул)	NOW Foods	675
«Alpha-lipoic acid» (600 мг, 60 капсул)	Healthy Origins	650
«Alpha-lipoic acid» (600 мг, 60 капсул)	Puritan's Pride	715
«Alpha-lipoic acid» (600 мг, 60 капсул)	Bluebonnet Nutrition	1636

Ціни на АЛК коливаються від 600 до 1636 гривень за 1 баночку (60 капсул, вміст діючої речовини 600 мг). Потрібно зауважити, що великою популярністю і попитом користується продукція від фірми Solgar.

Визначення додаткового обсягу реалізації і прибутку

Обсяги реалізації ліпоєвої кислоти складають:

$$РП_1 = \Pi_1 \times Ц_1$$

де  $\Pi_1$  – обсяг виробництва (приріст обсягу виробництва) та реалізації продукції у натуральному виразі, т\ рік;

$\Pi_1$  – ціна на продукцію (без НДС), грн.\рік.

$$РП_1 = 5 \times 4000000 = 20000000 \text{ грн}\backslash\text{рік.}$$

Визначення прибутку від реалізації продукції

На початковій стадії інноваційного процесу прибуток визначають, виходячи з заданої експертної рентабельності продукції за формулою:

$$\Pi = \sum_i \frac{РП_{npi} \times P_{npi}}{100 + P_{npi}}$$

де  $РП_{npi}$  – обсяги реалізації і-го виду (асортименту) продукції за цінами підприємства;

$P_{npi}$  – рентабельність і-го виду продукції (асортименту), %.

Рентабельність продукту складає  $P_{np}$  10%.

Тоді прибуток від реалізації складає:

$$\Pi_{np1} = 20000000 \times 10 / (100 + 10) = 1818181,82 \text{ грн}\backslash\text{рік.}$$

Обсяги реалізації нового продукту складає:

$$РП_2 = \Pi_2 \times \Pi_2;$$

$$\Pi_2 = \Pi_1 \times 1,25 = 5 \times 1,25 = 6,25 \text{ т}\backslash\text{рік};$$

де  $\Pi_2$  – обсяг виробництва (приріст обсягу виробництва) та реалізації нової продукції у натуральному виразі, т\ рік;

$\Pi_2$  – ціна на нову продукцію (без НДС), грн.\рік.

$$РП_2 = 6,25 \times 5300000 = 33125000 \text{ грн}\backslash\text{рік.}$$

Прибуток від реалізації продукції визначають, виходячи з заданої експертної рентабельності продукції за формулою:

$$\Pi_{np} = \sum_i \frac{РП_{npi} \times P_{npi}}{100 + P_{npi}}$$

де  $РП_{npi}$  – обсяги реалізації і-го виду (асортименту) продукції за цінами підприємства;

$P_{npi}$  – рентабельність і-го виду продукції (асортименту), %;

Рентабельність продукту складає  $P_{пр}$  10%.

Тоді прибуток від реалізації нового продукту складає:

$$\Pi_{пр2} = P\Pi_2 \times P_{пр} / (100 + P_{пр}) = 33125000 \times 10 / (100 + 10) = 3011363,64 \text{ грн/рік.}$$

*Визначення додаткових витрат  $\Delta B$*

Додаткові витрати на сировину виникають у зв'язку із додаванням до рецептури нових компонентів, а саме полісахаридної складової (МКЦ) та 70%-го етилового спирту (табл. 6.2). Передбачаються витрати на стартову рекламу, в результаті впровадження покращеного продукту.

Таблиця 6.2 - Додаткові витрати на сировину

№, п/п	Сировина	Кількість сировини на 1 т продукції, кг	Вартість сировини за 1 кг, грн	Вартість сировини на 1 т продукції, грн
1.	Целюлоза	4000	125	500000
2.	70% етиловий спирт	8000	120	960000

$$V_{\text{МКЦ}} = V_{\text{орг}} \times 5 = 500000 \times 5 = 2500000 \text{ грн.}$$

$$V_{\text{спирт}} = V_{\text{орг}} \times 5 = 960000 \times 5 = 4800000 \text{ грн.}$$

$$V_{\text{дод.сир}} = V_{\text{МКЦ}} + V_{\text{спирт}}$$

$$V_{\text{дод.сир}} = 2500000 + 4800000 = 7300000 \text{ грн.}$$

*Визначення інноваційного бюджету та інвестицій у виробництво*

Розмір інвестицій розраховується по формулі:

$$I = I_{\text{ін}} + I_{\text{пр}}$$

де:  $I_{\text{ін}}$  – інноваційний бюджет;

$I_{\text{пр}}$  – інвестиції у виробництво для впровадження результатів НДР.

Визначаємо затрати інноваційного бюджету –  $I_{\text{ін}}$

$$I_{\text{ін}} = V_{\text{кон}} + C_{\text{ндр}} + V_{\text{екс}} + V_{\text{серт}} + V_{\text{пат}}$$

де:  $V_{\text{кон}}$  – затрати на формування концепції (30% от  $C_{\text{ндр}}$ );

$C_{\text{ндр}}$  – ціна НДР;

$V_{\text{екс}}$  – затрати на експериментальне дослідження (50% от  $C_{\text{ндр}}$ );

$V_{сер}$  – затрати на сертифікацію продукції (20%  $C_{ндр}$ );

$V_{пат}$  – затрати на патентування (10% от  $C_{ндр}$ ).

Основою інноваційного бюджету являється  $C_{ндр}$ .

Ціну НДР визначаємо по формулі:

$$C_{ндр} = V_{ндр} + П + ПДВ$$

де:  $V_{ндр}$  – затрати на проведення НДР;

П – прибуток від НДР;

ПДВ – податок на добавлену вартість.

$V_{ндр}$  визначаємо на основі затрат на проведення НДР, який складається із наступних статей: матеріали, паливо та енергія, заробітна плата (основна і додаткова), відрахування на соціальні заходи, амортизаційні відрахування, інші і накладні витрати.

*Витрати на сировину*

Витрати на сировину визначаємо виходячи із рецептури і зводимо у таблицю 6.3.

Таблиця 6.3 – Розрахунок вартості сировини

Вид сировини	Всього витрат, г	Ціна за 100 г, грн	Загальна вартість
Альфа-ліпоєва кислота	10	-	400
МКЦ	50	-	180
Целюлоза	20	-	125
70% спирт	3000	-	360
Загалом			<b>1065</b>

Для визначення витрат на сировину враховуються затрати на допоміжні матеріали і вартість канцелярських товарів.

Затрати на електроенергію:

Затрати на електроенергію рахують по формулі:

$$V_{ел} = \Sigma (\tau * \eta) * T,$$

де  $\tau$  – кількість годин роботи приладу, год;

$\eta$  – паспорт на потужність електродвигуна приладу, кВт;

T – тариф на електроенергію (1,68) грн / кВт\*год;

Таблиця 6.4 - Затрати на електроенергію

Устаткування	Термін роботи, год	Потужність приладу, кВт	Тариф електроенергії, грн/кВт*год	Витрати електроенергії, В <sub>ел.ен</sub>
Електроплита	15	1,5	1,68	37,8
Спектрофотометр	3	0,24	1,68	1,201
Електронні ваги	1	0,0025	1,68	0,0042
Термостат	30	0,6	1,68	30,24
Всього				<b>69,2452</b>

*Затрати на заробітню плату*

Ці затрати складають усі заробітні плати учасників НДР- керівника по технології, керівника по економічній частині та студента-дослідника. Розрахунки вносять в таблицю 6.5

Таблиця 6.5 - Розрахунок оплати праці усіх учасників НДР

Учасник НДР	Місячна заробітна плата, грн	Тривалість роботи, днів	Ступінь участі, %	Оплата праці за НДР, грн
Студент-дослідник	6500	30	65	2000
Науковий керівник технологічної кафедри (2)	10000 (x2)	30	25	5000(x2)
Науковий керівник з економічної частини	9500	10	5	3000
Всього				15000
Єдиний соціальний внесок(22%)				3300
Всього заробітна плата з відрахуваннями				<b>18300</b>

### Амортизаційні відрахування

Обладнанням користуються в лабораторії академії протягом 1 доби. Норма амортизації складає 20 % в рік від балансової вартості працюючих технологічних машин та механізмів і 8 % амортизаційних витрат при використанні площі.

$$A = A_o + A_{\text{п}}$$

де  $A_o$  – амортизаційні відрахування на обладнання;

$A_{\text{п}}$  – амортизаційні відрахування на приміщення ;

$$A_o = \text{Ц}_{\text{ел}} * 0,2$$

де  $A_o$  – вартість обладнання;

- електроплита (350 грн.):  $A_o = 350 * 0,2 = 70$  грн;
- термостат (15000 грн.):  $A_o = 15000 * 0,2 = 3000$  грн;
- лабораторні ваги (18000 грн.):  $A_o = 18000 * 0,2 = 3600$  грн;
- спектрофотометр (62000 грн.):  $A_o = 62000 * 0,2 = 12400$  грн.

$$A_{\text{п}} = \text{Ц}_{\text{п}} * S * 0,05$$

де  $\text{Ц}_{\text{п}}$  – ціна за 1 м<sup>2</sup> приміщення (11500 грн.);

$S$  – площа лабораторії (70 м<sup>2</sup>);

$$A_{\text{п}} = 11500 * 70 * 0,05 = 40250 \text{ тис грн.}$$

Виходячи з того що обладнання і лабораторія використовуються 30 днів:

$$A = 19070 + 40250 = 59320 \text{ грн.}$$

### Інші витрати

Інші витрати складають 10% від суми представлених вище витрат:

$$V_{\text{інш}} = 0,1 * (1065 + 69,2452 + 18300 + 59320) = 7875,425 \text{ грн.}$$

Накладні витрати складають 20% від суми витрати за статтями 1-6:

$$V_{\text{накл}} = 0,2 * (1065 + 69,2452 + 18300 + 59320) = 15750,85 \text{ грн.}$$

Витрати на проведення НДР наведені в табл. 6.6.

Таблиця 6.6 – Витрати на проведення НДР

№	Найменування	Сума, грн
1	Сировина і матеріали	1065
2	Електроенергія	69,2452
3	Заробітна плата	15000

4	Відрахування на соціальні заходи	3300
5	Амортизація	59320
6	Інші витрати	7875,425
7	Накладні витрати	15750,85
<b>ВСЬОГО</b>		<b>102380,525</b>

*Ціна НДР складає:*

$$C_{\text{ндр}} = V_{\text{ндр}} + \Pi + \text{ПДВ}$$

$$\Pi = V_{\text{ндр}} * 0,2 = 102380,525 * 0,2 = 20476,105 \text{ грн.}$$

$$\text{НДС} = (V_{\text{ндр}} + \Pi) * 0,2 = (102380,525 + 20476,105) * 0,2 = 24571,326 \text{ грн.}$$

$$C_{\text{ндр}} = 102380,525 + 20476,105 + 24571,326 = 147427,956 \text{ грн.}$$

*Інноваційний бюджет:*

$$I_{\text{ін}} = V_{\text{кон}} + C_{\text{ндр}} + V_{\text{екс}} + V_{\text{серт}} + V_{\text{пат}}$$

де:  $V_{\text{кон}}$  – затрати на формування концепції (30% от  $C_{\text{ндр}}$ );

$C_{\text{ндр}}$  – ціна НДР;

$V_{\text{екс}}$  – затрати на експериментальне дослідження (50% от  $C_{\text{ндр}}$ );

$V_{\text{серт}}$  – затрати на сертифікацію продукції (20%  $C_{\text{ндр}}$ );

$V_{\text{пат}}$  – затрати на патентування (10% от  $C_{\text{ндр}}$ ).

$$I_{\text{ін}} = 147427,956 * (0,3 + 0,5 + 0,2 + 0,1) = 162170,752 \text{ грн.}$$

$$I_{\text{ін}} = 147427,956 + 162170,752 = 309598,708 \text{ грн.}$$

*Визначення інвестицій для впровадження у виробництво:*

Інвестиції для впровадження в виробництво результатів НДР:

$$I_{\text{пр}} = I_{\text{овф}} + I_{\text{ок}} + I_{\text{рек}}$$

де  $I_{\text{овф}}$  – інвестиції в основні виробничі фонди;

$I_{\text{ок}}$  – додаткова сума оборотних коштів, необхідних виробництву у зв'язку з впровадженням результатів НДР;

$I_{\text{рек}}$  – інвестиції на рекламу.

$$I_{\text{овф}} = I_{\text{буд}} + I_{\text{сир.}}$$

де  $I_{\text{буд}}$  – інвестиції в будівництво ( $I_{\text{буд}} = 0$ );

$I_{\text{сир.}}$  – інвестиції в додаткову сировину.

$$I_{\text{овф}} = 0 + 7300000 = 7300000 \text{ грн.}$$

Оскільки передбачено тільки витрати на додаткову сировину, тоді інвестиції в обладнання будуть дорівнювати затратам на купівлю нової сировини:

$$I_{об} = V_{купівлю\ сир.}$$

Витрати на купівлю сировини:

$$V_{купівлю\ сир.} = 7300000 \text{ грн.}$$

$I_{ок}$  – інвестиції в оборотні кошти, 10% від  $\Pi_{пр2}$ :

$$I_{ок} = 0,1 * \Pi_{пр2} = 0,1 * 3011363,64 = 301136,364 \text{ грн.}$$

$I_{рек}$  – витрати на рекламу, 2% от  $\Pi_{пр2}$ :

$$I_{рек} = 0,02 * \Pi_{пр2} = 0,02 * 3011363,64 = 60227,273 \text{ грн.}$$

Інвестиції у виробництво:

$$I_{вир} = I_{овф} + I_{ок} + I_{рек} = 7300000 + 301136,364 + 60227,273 = 7661363,64 \text{ грн.}$$

Інноваційний бюджет:

$$I = I_{ин} + I_{вир} = 309598,708 + 7661363,64 = 7970962,35 \text{ грн.}$$

Розраховуємо термін окупності інвестицій:

$$T = \frac{I}{\Pi},$$

де  $\Pi$  – прибуток від впровадження проекту.

$$T = \frac{7970962,35}{3011363,64} = 2,6 \text{ роки.}$$

З формули випливає, що даний проект окупиться за 2,6 роки [53].

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 6

Зіставляємо суми інвестицій у проведення НДР та впровадження її результатів на підприємстві (I) з прибутком (II), який очікується.

$$\frac{I}{II} \leq 3; \quad \frac{I}{II} = \frac{7970962,35}{3011363,64} = 2,6 \text{ роки.}$$

Так як співвідношення  $\frac{I}{II} < 3$ , можна зробити попередній висновок що проведення НДР є дійсно доцільним, а впровадження її результатів у виробництві є ефективним.

## ВИСНОВКИ

1) Альфа-ліпоєва кислота є потужним антиоксидантом і сприяє підтримці організму людина, однак вона має низку обмежень: майже не розчиняється у воді, має критично низку біодоступність (близько 30%) і швидкий метаболізм в фізіологічних умовах, що обмежує її застосування як фізіологічно функціонального харчового інгредієнту.

2) Отримано АЛК, іммобілізовану на целюлозних матрицях шляхом їх просочування спиртовими розчинами АЛК та надано характеристику стабільності отриманих модулів у різних середовищах. Встановлено, що при їх експозиції в умовах *in vitro* на нативній целюлозній матриці зберігається більш ніж 95% АЛК, на мікрокристалічній матриці майже 80%, тоді як вільна АЛК руйнується на три чверті від її вихідної кількості. Отримані дані свідчать про доцільність стабілізації АЛК запропонованим методом і перспективність використання отриманих іммобілізованих продуктів як фізіологічно функціональних інгредієнтів

3) Розроблено технологічну схему виробництва АЛК, стабілізованої іммобілізацією на целюлозних носіях. Надані органолептичні, фізико-хімічні та показники безпеки готового продукту.

4) Здійснено аналіз та ідентифікацію потенційно небезпечних чинників виробництва стабілізованої АЛК, розроблено план НАССР. Визначено КТК на процесі висушування (біологічний небезпечний чинник). До ОПП були включено етап просіювання АЛК та целюлози (фізичний небезпечний чинник).

5) Розглянуто шляхи організування охорони праці на виробництві стабілізованої АЛК, а також розглянута охорона навколишнього середовища.

6) При впровадженні технології стабілізованої АЛК у виробництво, строк окупності буде складати 2,6 роки, що є дуже перспективним.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Драган С. Альфа ліпоєва кислота для схуднення і не тільки, чи існує реальна користь? [Електронний ресурс] / Сергій Драган – Режим доступу до ресурсу: <https://fitomarket.com.ua/fitoblog/alfa-lipoevaja-kislota-dlja-pohudenija-i-ne-tolko-sushhestvuet-li-realnaja-polza;>
2. Для чого потрібен вітамін N і чим він корисний? [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: [https://enjee.ua/ua/news/poleznuye-svoystva-alfa-lipoyevoy-kisloty/.](https://enjee.ua/ua/news/poleznuye-svoystva-alfa-lipoyevoy-kisloty/);
3. Застосування альфа-ліпоєвої кислоти у лікуванні уражень печінки у хворих цукровим діабетом [Електронний ресурс] / Л. В. Журавльова – Режим доступу до ресурсу: [http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/5598/1/ЛИПОЕВАЯ%20КИСЛОТА.pdf;](http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/5598/1/ЛИПОЕВАЯ%20КИСЛОТА.pdf)
4. Качор Т. Роль альфа-ліпоєвої кислоти в комплексній терапії цукрового діабету [Електронний ресурс] / Тіна Качор. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: [https://health-ua.com/article/62847-rol-alfalpovo-kisloti--vkompleksnj-terapi-tcukrovogo-dabetu;](https://health-ua.com/article/62847-rol-alfalpovo-kisloti--vkompleksnj-terapi-tcukrovogo-dabetu)
5. Альфа-ліпоєва кислота та зниження ваги [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: [https://reprolife.ua/uk/alfa-lipoeiva-kyslota-ta-znyzhennia-vahu/.](https://reprolife.ua/uk/alfa-lipoeiva-kyslota-ta-znyzhennia-vahu/);
6. Insights on the Use of  $\alpha$ -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes [Електронний ресурс] – 2019. – Режим доступу до ресурсу: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723188/;](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723188/)
7. Different Forms of Lipoic Acid: What You Need to Know <https://www.aging-matters.com/different-forms-of-lipoic-acid/> [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: [https://geronova.com/consumers/different-forms-of-lipoic-acid/;](https://geronova.com/consumers/different-forms-of-lipoic-acid/)
8. Альфа ліпоєва кислота — корисні властивості [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: [https://blog.biotus.ua/uk/blog/alfa-lipoevaya-kislota-poleznye-svoystva.html.](https://blog.biotus.ua/uk/blog/alfa-lipoevaya-kislota-poleznye-svoystva.html);

9. Lipoic acid [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу:  
[https://www.wikidoc.org/index.php/Lipoic\\_acid](https://www.wikidoc.org/index.php/Lipoic_acid);
10. Lipoic acid [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу:  
[https://www-chemicalbook-com.translate.goog/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB3186930.htm?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=uk&\\_x\\_tr\\_hl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://www-chemicalbook-com.translate.goog/ChemicalProductProperty_EN_CB3186930.htm?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=uk&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc);
11. Bioavailability of an R- $\alpha$ -Lipoic Acid/ $\gamma$ -Cyclodextrin Complex in Healthy Volunteers [Електронний ресурс] // 2016 – Режим доступу до ресурсу:  
[https://www-mdpi-com.translate.goog/1422-0067/17/6/949/htm?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=uk&\\_x\\_tr\\_hl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=op,sc](https://www-mdpi-com.translate.goog/1422-0067/17/6/949/htm?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=uk&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=op,sc);
12. Циклодекстрини [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу:  
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/129/ciklodekstrini.;>
13. Stabilization of alpha-lipoic acid by complex formation with octenylsuccinylated high amylose starch [Електронний ресурс] // 2018 – Режим доступу до ресурсу:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030881461731467X?via%3Dihub>;
14. Біологічна доступність [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу:  
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1914/biologichna-dostupnist.;>
15. Біодоступність [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу:  
[https://pharmacolpharmacother.nuph.edu.ua/biodostupnist/;](https://pharmacolpharmacother.nuph.edu.ua/biodostupnist/)
16. Ліпоєва кислота [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу:  
<https://harchi.info/encyclopedia/lipoyeva-kyslota#:~:text=Фізичні%20властивості%3A%20світло-жовтий%20кристалічний,у%20воді%2C%20розчинний%20у%20етанолі.;>
17. Сучасні аспекти застосування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти при екзогенних токсичних впливах [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу:  
[http://medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/st\\_2005/05\\_3\\_3.htm](http://medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2005/05_3_3.htm);

18. Альфа-ліпоева (тіоктова) кислота в клінічних дослідженнях [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: [http://esparma.com.ua/uploads/344\\_Espalipon.pdf](http://esparma.com.ua/uploads/344_Espalipon.pdf);
19. Spectrophotometric Methods For The Determination Of Lipoic Acid By Using MBTH And Ferric Chloride [Електронний ресурс] // IJERT. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: [https://www-ijert-org.translate.goog/spectrophotometric-methods-for-the-determination-of-lipoic-acid-by-using-mbth-and-ferric-chloride?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=uk&\\_x\\_tr\\_hl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://www-ijert-org.translate.goog/spectrophotometric-methods-for-the-determination-of-lipoic-acid-by-using-mbth-and-ferric-chloride?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=uk&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc);
20. Determination of lipoic acid in dietary supplement preparations by capillary electrophoresis [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15560927/>;
21. Lipoic acid [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB3186930.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3186930.htm);
22. Альфа-ліпоева кислота [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://sapone.com.ua/ua/shop/product/1208>;
23. Ліпоева кислота [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://chem21.info/info/81243/>;
24. Stabilization of alpha-lipoic acid by complex formation with octenylsuccinylated high amylose starch [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030881461731467X>;
25. Діброва А. Альфа-ліпоева кислота - один з найкращих антиоксидантів з низкою унікальних властивостей [Електронний ресурс] / Анна Діброва. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://biovit.ua/news/Lipoic-acid/alpha-lipoyevaya-kislota>;
26. Альфа-ліпоева кислота [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://vitaworld.com.ua/antioksidanty/alfa-lipoevaya-kislota>;
27.  $\alpha$ - Ліпоева кислота – універсальний антиоксидант гепатопротектор: застосування при алкогольних, вірусних та токсичних ураженнях печінки. [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: [http://esparma.com.ua/uploads/2\\_Espalipon.pdf](http://esparma.com.ua/uploads/2_Espalipon.pdf);

28. Черно Н. К. Харчова хімія. Полісахариди (навчальний посібник) / Н. К. Черно, Л. С. Гураль. – Одеса: «Освіта», 2014. – 220 с.;
29. Практичні роботи з хімії деревини та целюлози. Черьопкіна, 2020 – 411 с.;
30. Stability of lipoic acid [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.freepatentsonline.com/7030154.html>;
31. Stabilization of  $\alpha$ -lipoic acid by complex formation with chitosan [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814607012678>;
32. Doctor's Best Stabilized R-Lipoic Acid with BioEnhanced Na-RALA, Non-GMO, Gluten Free, Vegan, Helps Maintain Blood Sugar Levels, 100 mg 60 Veggie Caps (DRB-00123) [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.amazon.com/Doctors-Best-Stabilized-R-Lipoic-BioEnhanced/dp/B000I4C19G>;
33. A Novel Nano-Capsule of  $\alpha$ -Lipoic Acid as a Template of Core-Shell Structure Constructed by Self-Assembly [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/a-novel-nano-capsule-of-lipoic-acid-as-a-template-of-core-shell-structure-constructed-by-self-assembly-2157-7439.1000155.pdf>;
34. Preparation and properties of alpha-lipoic acid-loaded chitosan nanoparticles [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-27382012000100013#f2](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-27382012000100013#f2);
35. Development of lipoic acid activated agarose [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://riquim.fq.edu.uy/archive/files/a602e1b40176d3af651ca0531d6133fb.pdf>;
36. Оптимізація умов отримання наночастинок хітозану, заряджених альфа-ліпоевою кислотою, аскорбіновою кислотою та альфа-токоферолом. // Мексиканський журнал хімічного машинобудування. – 2016;

37. ДНАОП 15.3-1.19-98. Правила охорони праці для плодоовочевих переробних підприємств (40803) [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://dnaop.com/html/40803/doc>;
38. Охорона праці на підприємстві: головні вимоги [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://pravdop.com/publications/kommentarii-zakonodatelstva/ohrana-truda-na-predpriyatii-glavnie-trebovaniya/>;
39. НАПБ А.01-001-2015. Правила пожежної безпеки в Україні. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://dnop.com.ua/>;
40. Кількісне визначення цукру в крові за методом Хагедорна-Йенсена [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://infopedia.su/12x7472.html>;
41. Ліпоєва кислота - користь, шкода і основні властивості [Електронний ресурс]. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://dobavki.ua/ua/lipoevaya-kislota-polza-vred-i-osnovnyye-svoystva/>;
42. Мікробіологічна чистота лікарських рослинних препаратів для прийому всередині та екстрактів, що використовуються для їх виробництва [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: [https://rceth.by/Documents/7cz9drNXX\\_XXXX\\_5010820201228.pdf](https://rceth.by/Documents/7cz9drNXX_XXXX_5010820201228.pdf);
43. Якість і безпека харчових продуктів та гігієнічні вимоги які до них пред'являють [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://studfile.net/preview/8206041/page:13/>;
44. Біленька І.Р., Верхівкер Я.Г., Д'яконова А.К. Метрологія, стандартизація, сертифікація та управління якістю в харчовій промисловості : підручник. Одеса: Поліграф, 2008. 276 с.
45. Плахотін В.Я., Тюрікова І.С., Суткович Т.Ю. Проблеми розробки і впровадження системи наср та шляхи їх вирішення // Одеська національна академія харчових технологій, Наукові праці, випуск 36, том 2, Одеса, 2009, с. 220-224.
46. ДСТУ ISO 22000:2005 «Системи управління безпечністю харчових продуктів.

Вимоги до будь-яких організацій харчового ланцюга» – К.: Держспоживстандарт України, 2007. – 39 с.

47. Посібник для малих та середніх підприємств плодоовочевої галузі з підготовки та впровадження системи управління безпечністю харчових продуктів на основі концепції ХАССП / Василенко Г., Миронюк Г., Дорофеєва О. Київ, 2008. 134 с;
48. Про затвердження правил охорони поверхневих вод від забруднення зворотними водами [Електронний ресурс]. – 1999. – Режим доступу до ресурсу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/465-99-п#Text>;
49. СП 201-97 Державні санітарні правила охорони атмосферного повітря населених місць (від забруднення хімічними і біологічними речовинами), затверджені МОЗ України 09.07.97 № 201 [Електронний ресурс]. – 1997. – Режим доступу до ресурсу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0201282-97#Text>;
50. Санітарні вимоги, що пред'являються до влаштування та утримання підприємств харчової промисловості, та охорона навколишнього середовища [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://www.comodity.ru/sanitary/general/5.html>.
51. Розробка технологій препаратів β-глюкану дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* : автореф. дис. ... канд. техн. наук : 03.00.20 / К. І. Шапкіна; Одес. нац. акад. – 2014 -21 с.;
52. «Основи хімії та методи аналізу харчової продукції» [Електронний ресурс] Підручник / Н.К. Черно, О.О. Антіпіна, О.В. Малинка, С.І. Вікуль – Одеса: ОНАХТ. – 2018, 280 с.;
53. Н.В. Краснокутська. Інноваційний менеджмент: Навч. посібник. – К.: КНЕУ, 2003. – 504 с.

*«ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ТА  
ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ  
ВИРОБНИЦТВА СТАБІЛІЗОВАНОЇ  
ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ  
ОЗДОРОВЧОГО ХАРЧУВАННЯ»*

**Виконала:**

**Студентка групи ТМ-65 Котова Г.О.**

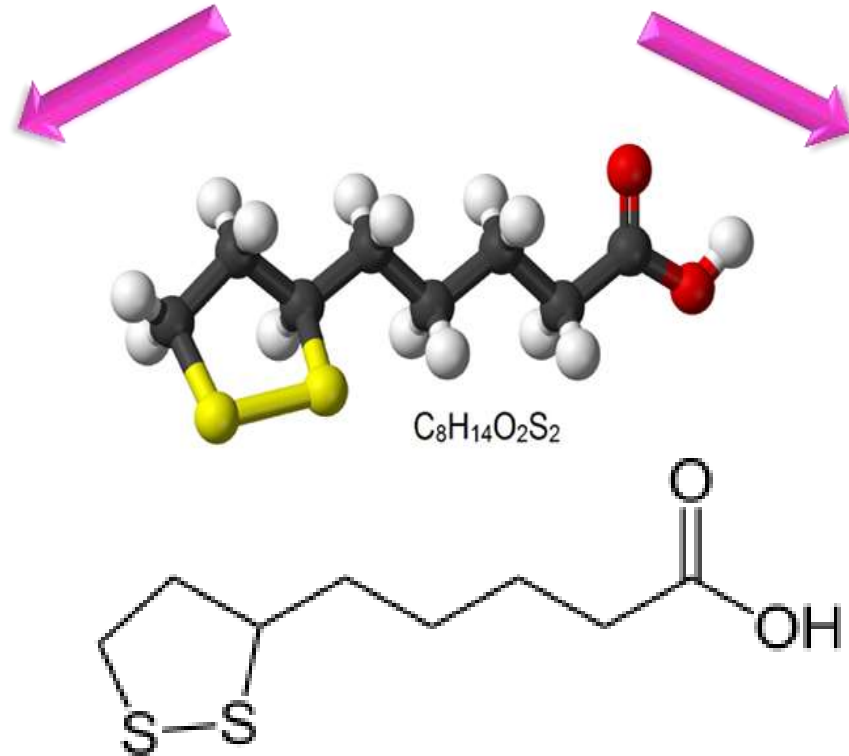
**Керівники:**

**Проф. Черно Н.К.**

**Доц. Науменко К.І.**

# АКТУАЛЬНІСТЬ

## АЛК



+

Володіє багатьма фізіологічними ефектами, які позитивно впливають на органи і системи організму людини, сприяють підтримці його функціонування у фізіологічних межах.

-

Біодоступність досить обмежена і складає лише 30%. Під дією сонячного світла та за високих температур вона руйнується.

# МЕТА ТА ЗАВДАННЯ

*Метою кваліфікаційної роботи* є розроблення способу стабілізації АЛК шляхом іммобілізації на целюлозних носіях для її використання як фізіологічно-функціонального харчового інгредієнту та принципів її технологічного втілення.

Для досягнення поставленої мети необхідно виконати наступні *завдання*:

- Узагальнити дані літературних джерел щодо відомостей про харчові джерела АЛК, особливості будови її молекули, фізико-хімічні та біологічні властивості, методи стабілізації та галузі використання;
- Здійснити іммобілізацію АЛК на целюлозних матрицях методом просочування та надати характеристику отриманих АЛК-целюлозних-модулів та зробити на основі отриманих даних висновок стосовно доцільності їх виробництва;
- Розробити технологічну схему виробництва стабілізованої АЛК, провести експертну оцінку виробництва;
- Провести аналіз небезпечних чинників виробництва стабілізованої АЛК та розробити план НАССР;
- Визначити шляхи організації охорони праці та навколишнього середовища при виробництві функціонального інгредієнту;
- Розрахувати техніко-економічне обґрунтування ефективності дослідження та впровадження його у виробництво.

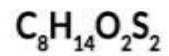
# АЛК – ЩО ЦЕ?

## Ліпоєва кислота

Вітамін N

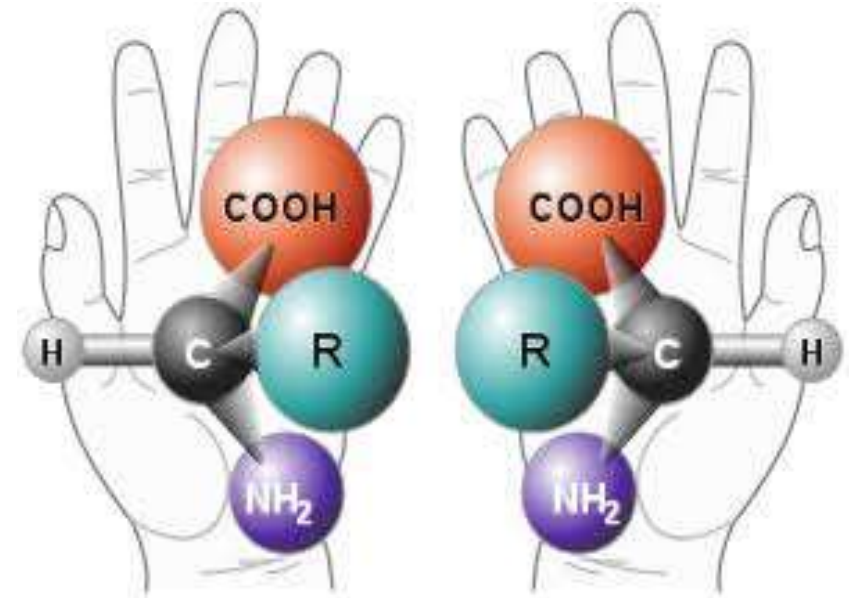
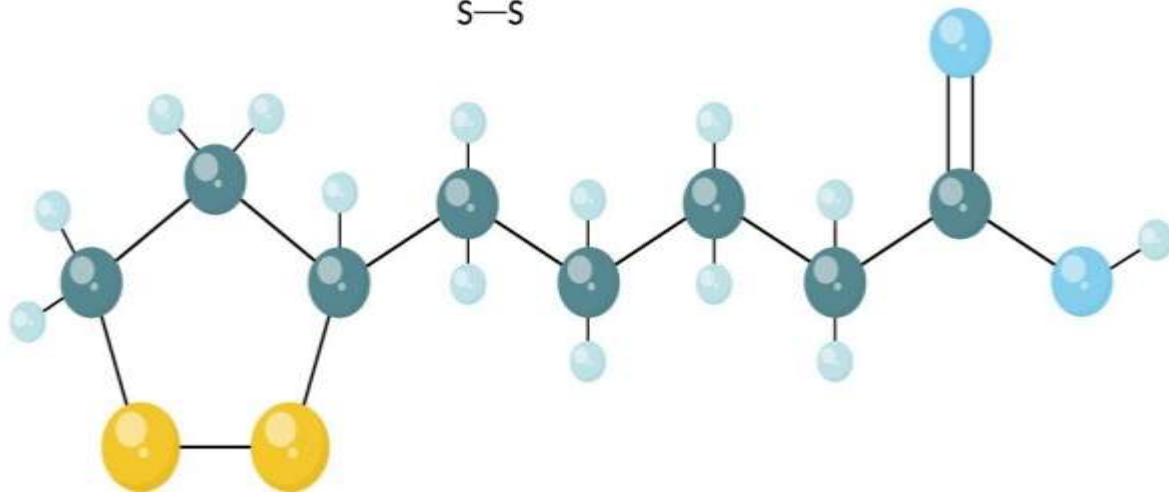
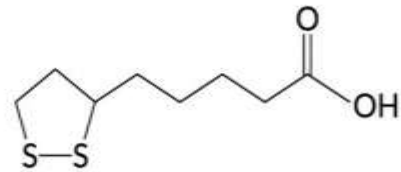


Молекулярна формула



-  S Сірка
-  C Вуглець
-  O Кисень
-  H Водень

Структурна формула



R ізомер

S ізомер

Напрямок обертання АЛК на  
модельному прикладі амінокислоти

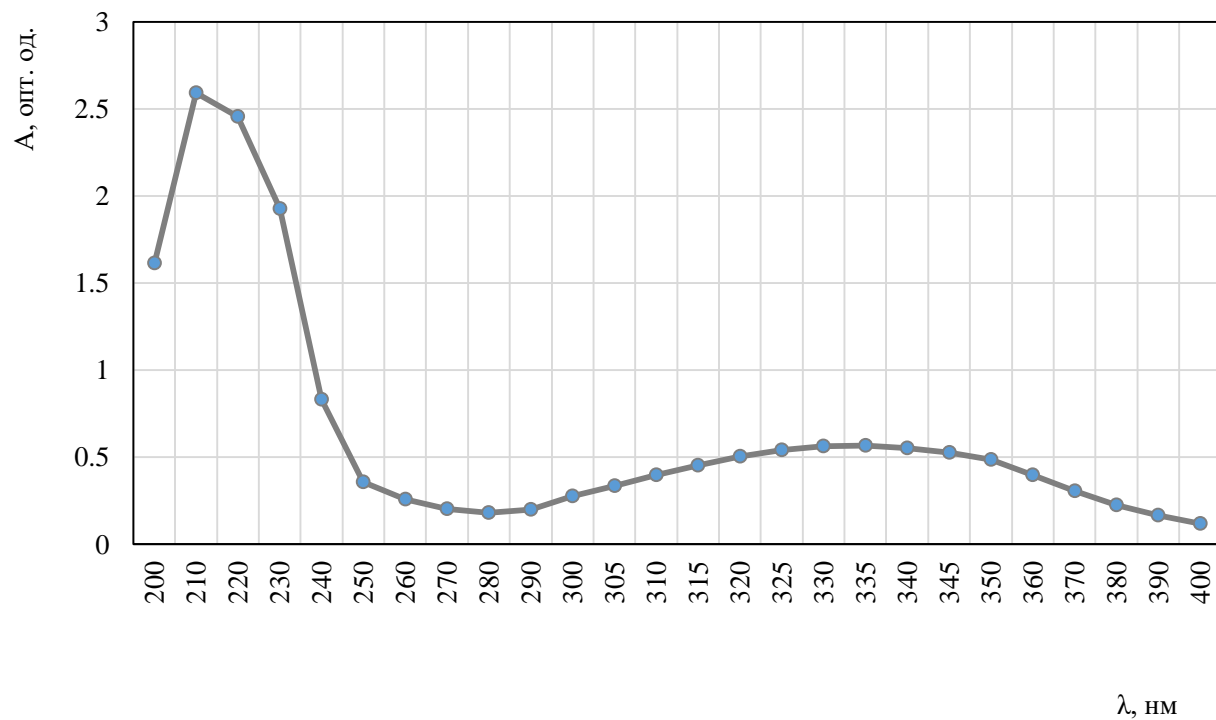
# ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ АЛК

## РОЗЧИННІСТЬ

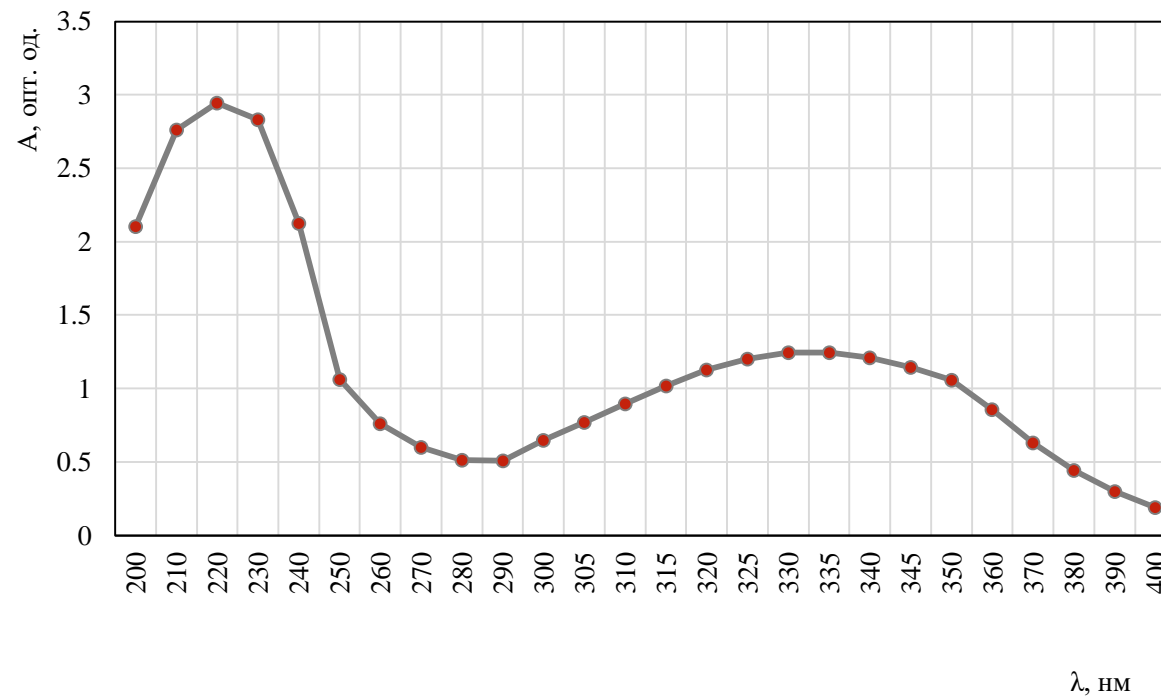
### Розчинність АЛК

Розчинник	Розчинність, %
Вода	18
Спирт етиловий 96%	92
Спирт етиловий 70%	92
0,1М NaOH	65
0,1М HCl	28
Гексан	25
Хлороформ	79
Ацетон	88

# ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ АЛК МАКСИМУМ ПОГЛИНАННЯ

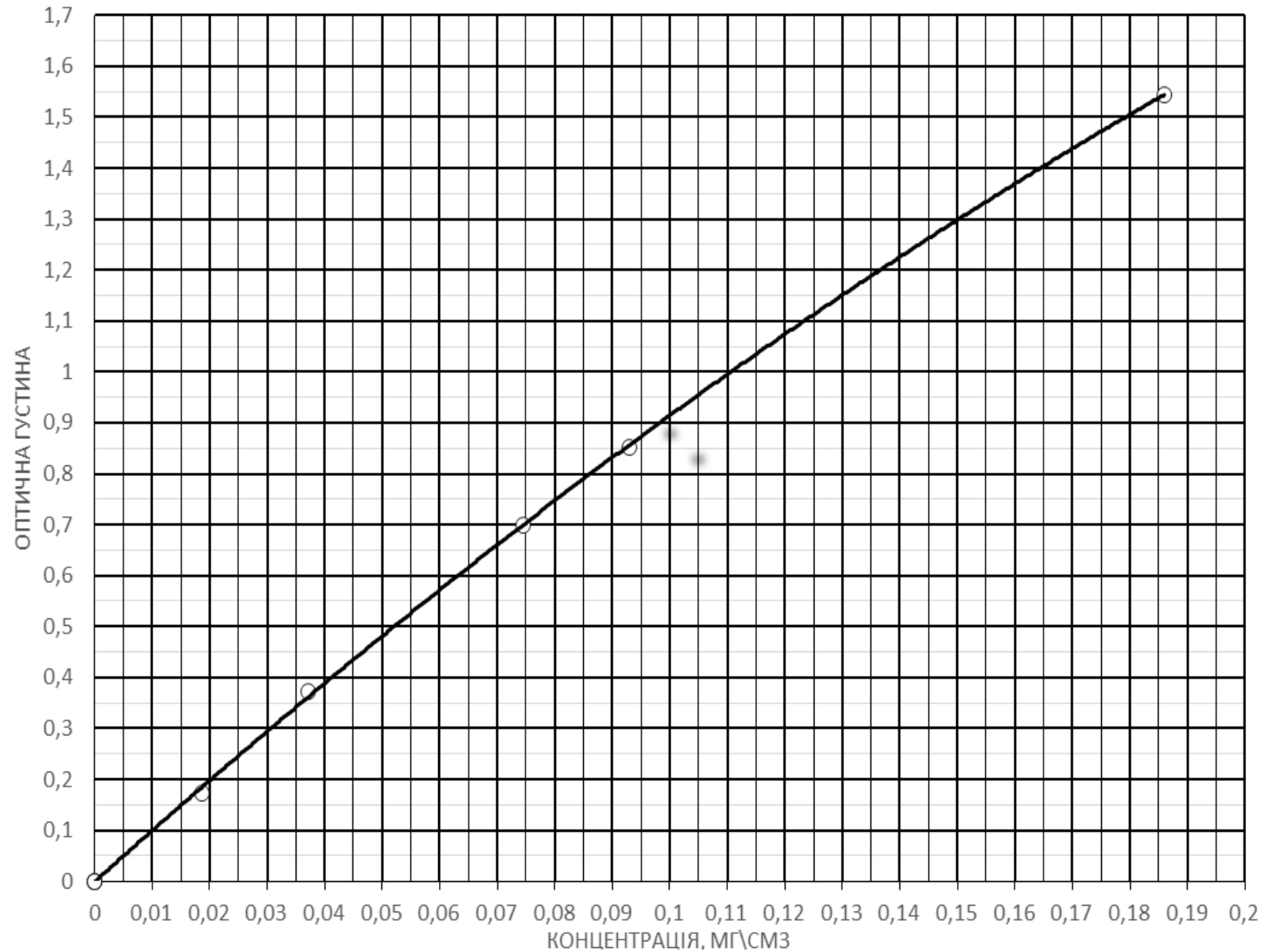


**Етиловий спирт 96-%**

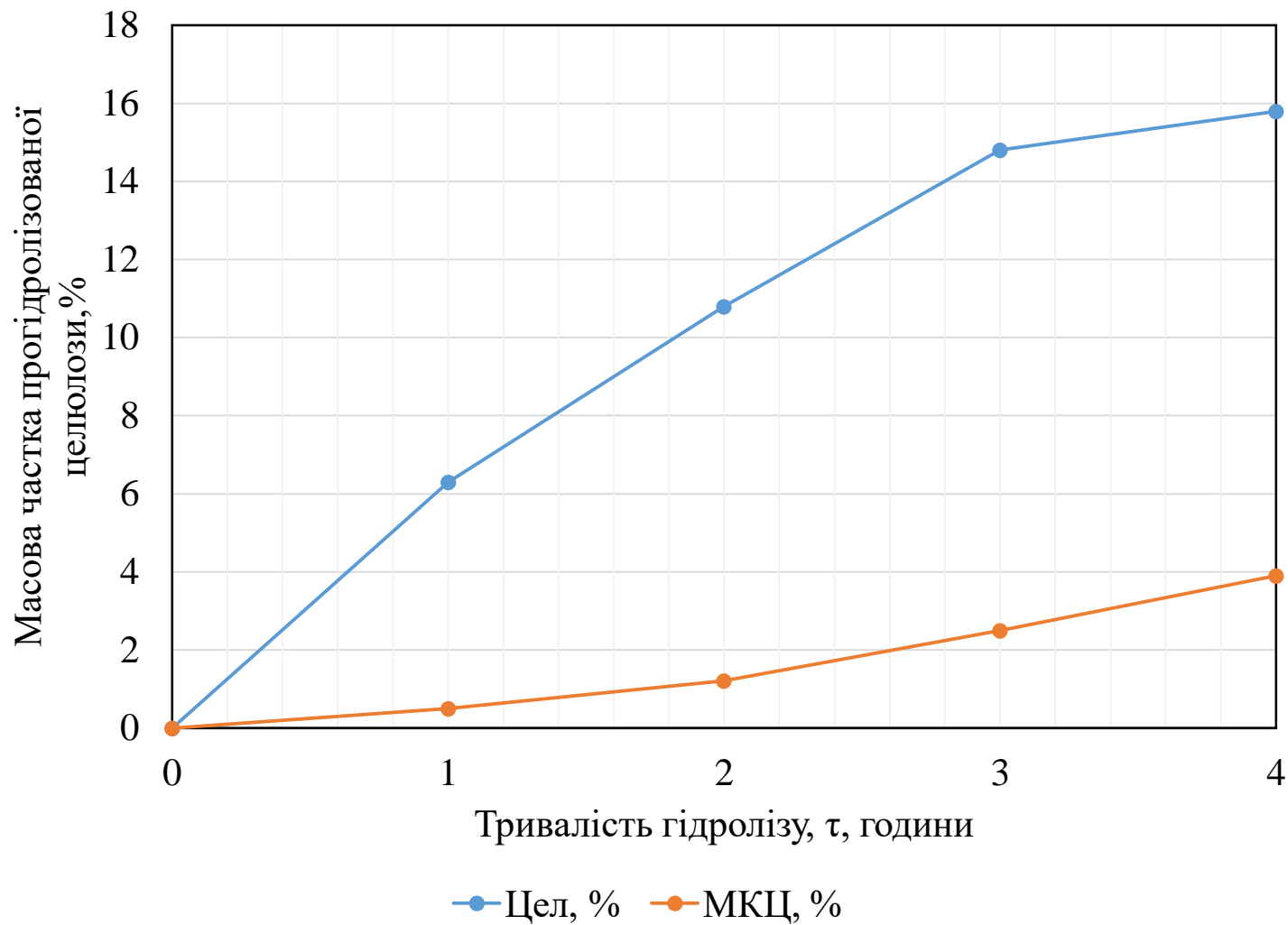


**Етиловий спирт 70-%**

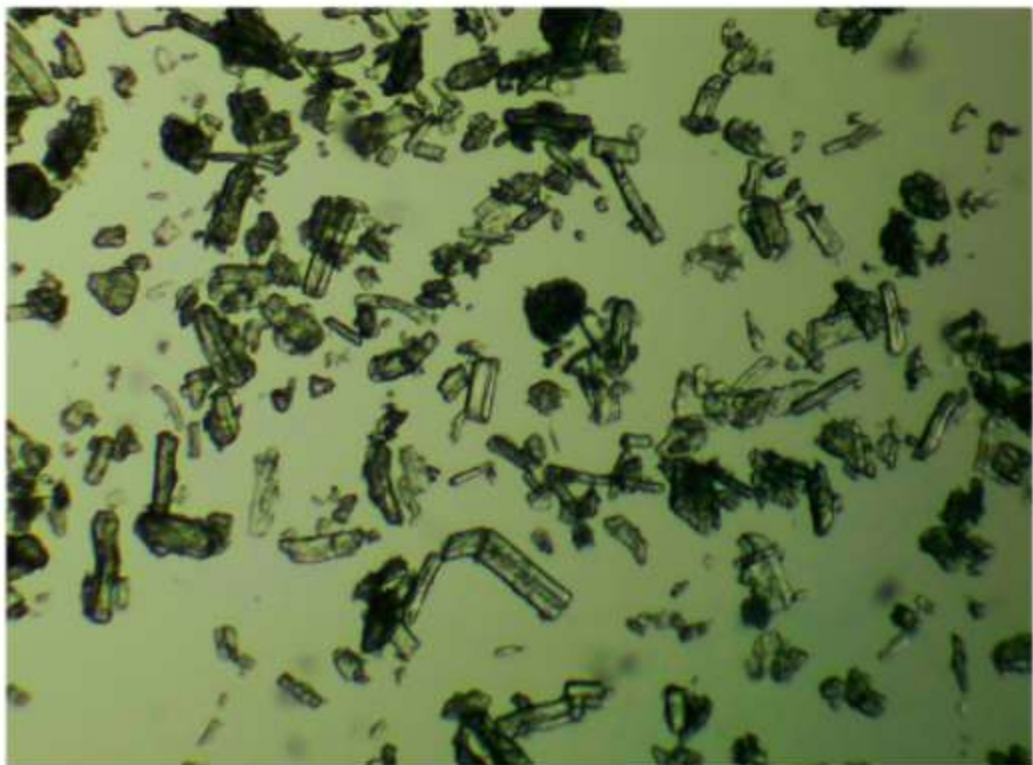
# ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ АЛК КАЛІБРУВАЛЬНИЙ ГРАФІК



# ПРО НОСІЇ ЦЕЛЮЛОЗНОЇ ПРИРОДИ

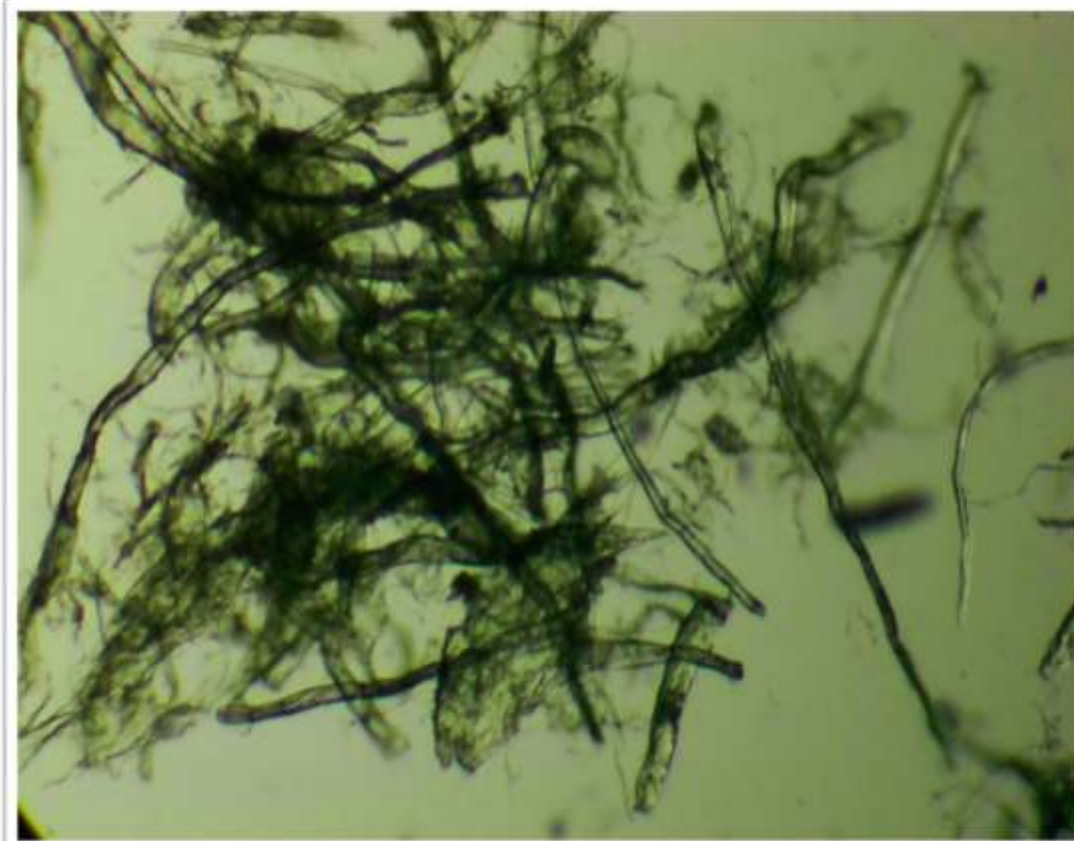


**Залежність гідролізу целюлози від часу гідролізу**



**МКЦ**

**Фото на мікроскопі  
4X/0.10 (160/0.17)**



**Целюлоза**

**Фото на мікроскопі  
4X/0.10 (160/0.17)**

## УМОВИ ОТРИМАННЯ АЛК НА ЦЕЛЮЛОЗНІЙ МАТРИЦІ

№ зразку	Целюлозна матриця	Концентрація, $C_{\text{АЛК}}$ мг/см <sup>3</sup>	Гідромодуль
1	МКЦ	1,0	1
2			2
3			3
4		10,0	1
5			2
6			3
7	Целюлоза	1,0	1
8			2
9			3
10		10,0	1
11			2
12			3

## СТАБІЛІЗАЦІЯ АЛК

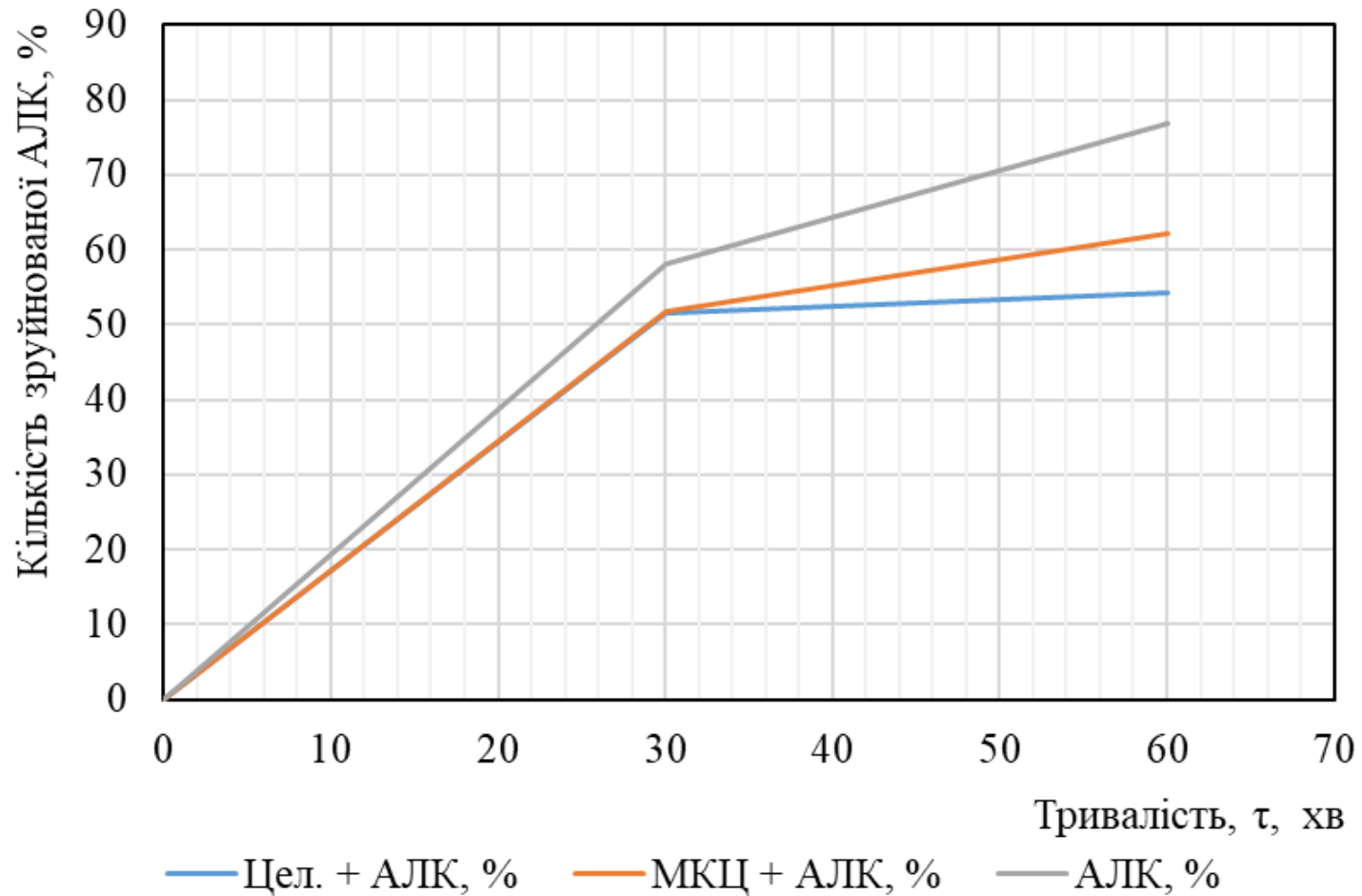


**комплекси з МКЦ (ліворуч)  
та з целюлозою (праворуч)**

## ЧАС ВИХОДУ АЛК У РІДКУ ФАЗУ (ЕТАНОЛ) З ІММОБІЛІЗОВАНИХ ЗРАЗКІВ

Час, хв	Кількість АЛК в розчині, % від вмісту іммобілізованої АЛК	
	МКЦ	Целюлоза
<b>30</b>	25,0	60,3
<b>60</b>	5,4	4,1
<b>90</b>	7,5	7,1
<b>120</b>	8,1	2,5
<b>150</b>	5,4	3,0
<b>180</b>	2,9	1,3
<b>210</b>	3,2	1,0
<b>240</b>	4,6	0,7
<b>270</b>	1,9	0
<b>300</b>	0	0
<b>ВСЬОГО</b>	64	80

## ВПЛИВ ТЕМПЕРАТУРИ



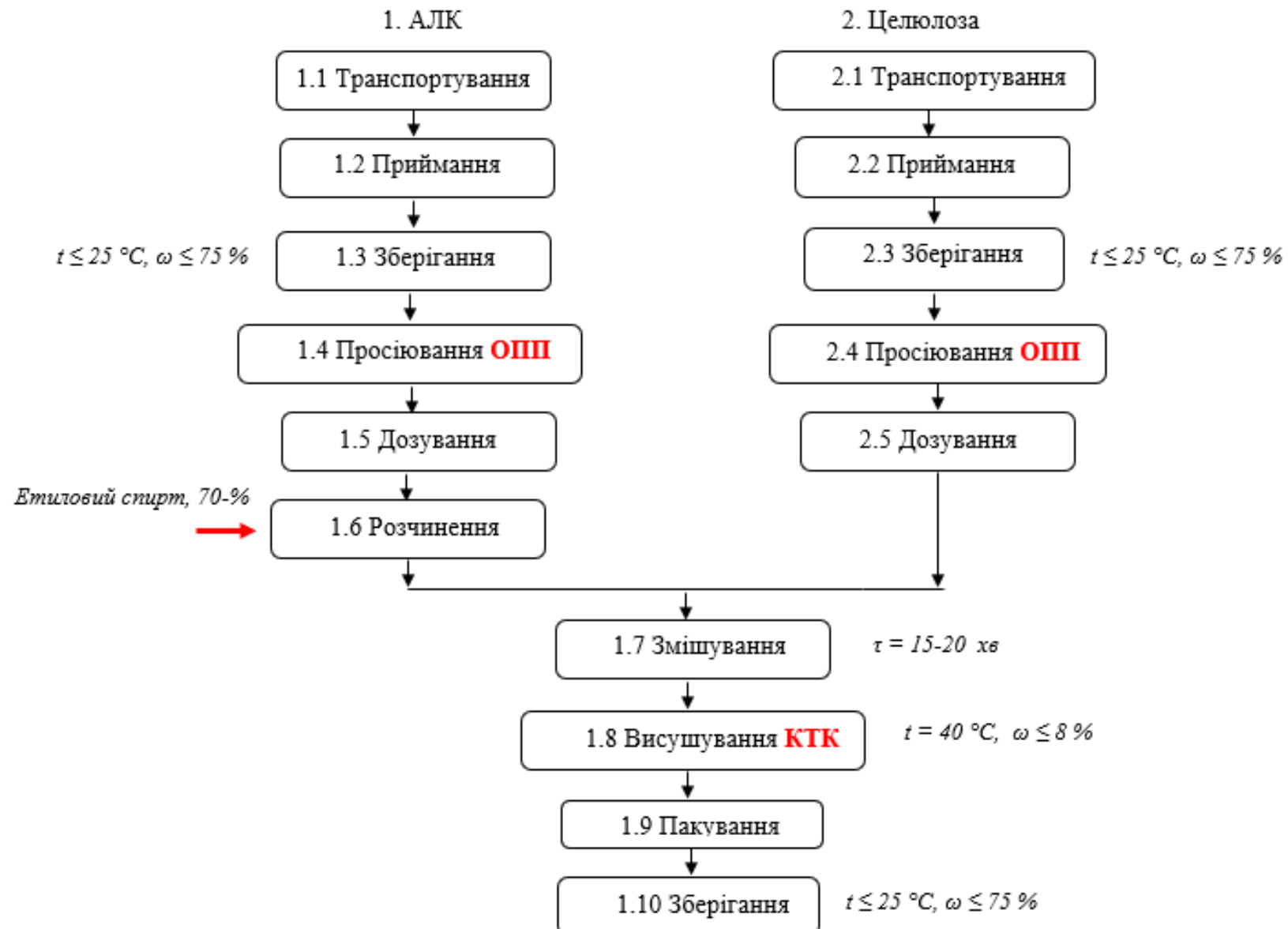
**Залежність кількості зруйнованої АЛК від часу температурної обробки**

# СТАБІЛІЗАЦІЙНИЙ ЕФЕКТ

## Ступінь стабілізації АЛК, отриманої іммобілізацією на целюлозних матрицях

№ зразку		Залишилось в комплексі, %	Зруйнувалось, %
1	МКЦ	61,2	38,8
2		72,6	27,4
3		81,4	18,6
4		75,0	25
5		59,8	40,2
6		59,2	40,8
7	Целюлоза	49,1	51,1
8		75,8	24,2
9		58,0	42,0
10		57,0	43
11		95,3	4,7
12		57,7	42,3
АЛК		24,5	75,5

# ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА



# ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ГОТОВОГО ПРОДУКТУ

## Органолептичні показники

Показник	Характеристика
Зовнішній вигляд	капсули
Смак та аромат	прісний
Колір	жовтуватий

## Мікробіологічні показники

Показник	Дозволена кількість
Загальна кількість аеробних м/о	Не більше $10^4$ КУО в 1 г (мл)
Загальна кількість дріжджів та цвілевих грибів	Не більше $10^2$ КУО в 1 г (мл)
Ентеробактерій, стійких до жовчі	Не більше $10^2$ КУО в 1 г (мл)
<i>Escherichia coli</i>	Відсутня в 1 г (мл)
<i>Salmonella spp.</i>	Відсутня в 10 г (мл)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Відсутня в 1 г (мл)

## Фізико-хімічні показники

Показник	Значення
Вміст АЛК на целюлозі, %, не менше	95
Масова доля вологи, %, не більше	4
Вміст додаткових домішок	Не допускається

## Граничнодопустимі норми

Показник	Допустиме значення
Токсичні елементи, мг/кг:	
Свинець	5,0
Миш'як	3,0
Кадмій	1,0
Ртуть	1,0
Радіонукліди, Бк/кг:	
Цезій-137	200
Стронцій-90	100

# ПЛАН НАССР

КТК №_сд. Пр.	Небезпечний(-і) чинник(и), яким(и) керують у КТК	Захід – (оди) керування	Критична межа	Процедура моніторингу				Коригування та коригувальні дії (відповідальність) протоколи	Записи	Перевірка. Верифікація
				Вимірювання або спостереження	Хто виконує моніторинг/оцінює результат	Частота	Прилади, використ. Для моніторингу			
1.8 Висушування	Біологічний: розвиток мікроорганізмів	Постійний контроль температурних параметрів та перевірка вологості	T= 40 °C Остаточна вологість Макс = 8 %	Температура, вологість	Утримувач лінії висушування	Постійно	Автоматична реєстрація	Автоматична зупинка лінії та повторна сушка продукту. Налаштування обладнання. Посилений контроль параметрів сушіння.	Термограми, реєстрація на диску Журнал контролю лінії	Мікробіологічні дослідження на визначення промислової стерильності
					Оператор лінії висушування					

ОПП №_ / сд. Пр..	Небезпечний (-і) чинник(и), яким(и) керують у ОПП	Захід (-оди) керування	Процедура моніторингу				Коригування та коригувальні дії (відповідальність) протоколи	Записи	Перевірка. Верифікація
			Вимірювання або спостереження	Хто виконує моніторинг/оцінює результат	Частота	Прилади, використ. Для моніторингу			
2.4 Просіювання целюлози	Фізичний: сторонні предмети	Перевіряння цілісності сита	Цілісність сита	Оператор лінії	Кожна партія	Візуально	Заміна пошкодженого сита на нове	Протокол огляду	Переглядання протоколів
1.4 Просіювання АЛК	Фізичний: сторонні предмети	Перевіряння цілісності сита	Цілісність сита	Оператор лінії	Кожна партія	Візуально	Заміна пошкодженого сита на нове	Протокол огляду	Переглядання протоколів

# ІНВЕСТИЦІЙНА ПРИВАБЛИВІСТЬ

№	Найменування показника	Одиниці вимірювання	Числові значення
1	Обсяг реалізованої продукції ( $РП_2$ )	грн/рік	33125000
2	Прибуток на початковій стадії ( $П_2$ )	грн/рік	3011363,64
3	Розмір інвестицій ( $I$ )	грн/рік	7970962,35
3.1	Інноваційний бюджет ( $I_{ін}$ )	грн/рік	309598,708
3.2	Інвестиції у виробництво ( $I_{вир}$ )	грн/рік	7661363,64
4	Інвестиції в основні виробничі фонди ( $I_{овф}$ )	грн/рік	7300000
4.1	Додаткова сума оборотних коштів ( $I_{ок}$ )	грн/рік	301136,364
4.2	Інвестиції на рекламу ( $I_{рек}$ )	грн/рік	60227,273
5	Термін окупності інвестицій ( $I/П$ )	Рік	2,6

# ВИСНОВКИ

- Альфа-ліпоева кислота є потужним антиоксидантом і сприяє підтримці організму людини, однак вона має низку обмежень: майже не розчиняється у воді, має критично низьку біодоступність (близько 30%) і швидкий метаболізм в фізіологічних умовах, що обмежує її застосування як фізіологічно функціонального харчового інгредієнту.
- Отримано АЛК, іммобілізовану на целюлозних матрицях шляхом їх просочування спиртовими розчинами АЛК та надано характеристику стабільності отриманих модулів у різних середовищах. Встановлено, що при їх експозиції в умовах *in vitro* на нативній целюлозній матриці зберігається більш ніж 95% АЛК, на мікрокристалічній матриці майже 80%, тоді як вільна АЛК руйнується на три чверті від її вихідної кількості. Отримані дані свідчать про доцільність стабілізації АЛК запропонованим методом і перспективність використання отриманих іммобілізованих продуктів як фізіологічно функціональних інгредієнтів
- Розроблено технологічну схему виробництва АЛК, стабілізованої іммобілізацією на целюлозних носіях. Надані органолептичні, фізико-хімічні та показники безпеки готового продукту.
- Здійснено аналіз та ідентифікацію потенційно небезпечних чинників виробництва стабілізованої АЛК, розроблено план НАССР. Визначено КТК на процесі висушування (біологічний небезпечний чинник). До ОПП були включено етап просіювання АЛК та целюлози (фізичний небезпечний чинник).
- Розглянуто шляхи організування охорони праці на виробництві стабілізованої АЛК, а також розглянута охорона навколишнього середовища.
- При впровадженні технології стабілізованої АЛК у виробництво, строк окупності буде складати 2,6 роки, що є дуже перспективним.