

НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
“КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО ”
Факультет біотехнології та біотехніки
Кафедра промислової біотехнології

"На правах рукопису"

УДК 615.013

До захисту допущено

Завідувач кафедри

Тетяна ТОДОСІЙЧУК

(підпис)

(ініціали, прізвище)

“ 18 ” листопада 2020 р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

зі освітньо-професійною програмою 162 – Біотехнології та біоінженерія

на тему: Виробництво імуноферментних тест-систем для виявлення

IgG-антитіл до збудника краснухи

Виконала:

студентка 2 курсу, групи БТ-91мп

Тагієва Анастасія Денисівна

(прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Керівник: доцент кафедри промислової

біотехнології, к.б.н. Жолнер Лілія Григорівна

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

(підпис)

Консультант по апаратурній схемі виробництва:

к.т.н., доцент Шибецький Владислав Юрійович

(науковий ступінь, вчене звання, , прізвище, ініціали)

(підпис)

Консультант з старт-апу

к.е.н., доцент Ткаченко Тетяна Петрівна

(науковий ступінь, вчене звання, , прізвище, ініціали)

(підпис)

Рецензент: с.н.с. відділу проблем інтерферону і імуномодуляторів

Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, к.б.н.,

старший дослідник Жолобак Надія Михайлівна

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

(підпис)

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації
немає запозичень з праць інших авторів без
відповідних посилань.

Студент

(підпис)

Київ – 2020

**Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут
імені Ігоря Сікорського»**

**Факультет біотехнології та біотехніки
Кафедра промислової біотехнології**

Рівень вищої освіти - другий (магістерський)

Спеціальність 162 – Біотехнології та біоінженерія

Освітньо-професійна програма Біотехнології

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри промислової
біотехнології

_____ Тетяна ТОДОСІЙЧУК
(підпис) (ініціали, прізвище)

“16” вересня 2020 р.

ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію студентці

_____ Тагієвій Анастасії Денисівні

1. Тема дисертації Виробництво імуноферментних тест-систем для виявлення
IgG-антитіл до збудника краснухи

науковий керівник дисертації Жолнер Лілія Григорівна

_____ к.б.н., доцент

затверджені наказом по університету від “ 12 ” листопада 2020 р. № 3294-с

2. Термін подання студенткою дисертації “ 12 ” грудня 2020 р.

3. Об’єкт дослідження Тест-система імуноферментна для виявлення

_____ IgG-антитіл до збудника краснухи

4. Вихідні дані призначення продукту – тест-система імуноферментна для
виявлення IgG-антитіл до збудника краснухи; форма випуску – у вигляді комплекту,
упакованого в коробку

потужність виробництва - 10 тис. упаковок/рік;

препарат повинен відповідати ТУ У 21.2-24265186-009:2013

5. Перелік завдань, які потрібно розробити

основна частина

- обґрунтувати вибір продуценту, технології та обладнання для її реалізації;

- обрати технологічну та апаратурну схеми;
- скласти матеріальний баланс виробництва;
- навести методи і точки контролю виробництва;
- розробити будівельну схему виробництва

економічна частина

розробити старт-ап проект

6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу
плакати формату A1: технологічна схема, апаратурна схема, план цеху

7. Орієнтовний перелік публікацій 2 тез конференцій

8. Консультанти розділів дисертації

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Апаратурна схема виробництва	к.т.н., доц. Шибєцький В. Ю.		
Старт-ап	к.е.н., доц. Ткаченко Т.П.		

7. Дата видачі завдання 16 вересня 2020 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів виконання дисертації	Термін виконання етапів	Примітка
1	Нормативно-технічна документація на сировину, проміжні продукти та на готову продукцію	1.11-4.11.2020	
2	Техніко-економічне обґрунтування	5.11-8.11.2020	
3	Розробка технологічної схеми	9.11-14.11.2020	
4	Розробка апаратурної схеми	15.11-19.11.2020	
5	Технологічна частина	20.11-23.11.2020	
6	Старт-ап	24.11-28.11.2020	
7	Будівельна частина	29.11-1.12.2020	
8	Розробка будівельної схеми	2.12-5.12.2020	
9	Оформлення магістерської дисертації	6.12-11.12.2020	

Студентка

Науковий керівник

Анастасія ТАГІЄВА

Лілія ЖОЛНЕР

РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація складається з пояснювальної записки формату А4 та трьох креслень формату А1. Пояснювальна записка містить 143 сторінки, 36 таблиць, 3 рисунки, 37 посилань.

Об'єктом дослідження є імуноферментні тест-системи для виявлення IgG-антитіл до збудника краснухи, їх розробка та виробництво.

Метою даної роботи є вибір та обґрунтування вибору схеми виробництва імуноферментної тест-системи для виявлення IgG-антитіл до збудника краснухи, що задовольняє усі сучасні вимоги з виробництва, маркування, пакування.

Дисертація являє собою огляд літератури науково-технічного характеру, нормативних актів та документів, що стосуються виробництва імуноферментних тест-систем для виявлення IgG-антитіл до різних збудників, зокрема краснухи.

Описано матеріальний баланс виробництва з урахуванням втрат, надано характеристику основній та допоміжній сировині, матеріалам. Підібрано відповідне обладнання для запропонованої технології, вказані критичні точки виробництва, параметри контролю на кожному етапі виробництва для забезпечення належної якості продукції, що відповідає усім вимогам. Обчислено собівартість одиниці продукції та запропоновано новий підхід у реалізації продукції споживачу.

ІМУНОФЕРМЕНТНА ТЕСТ-СИСТЕМА, ВІРУС КРАСНУХИ, IGG-АНТИТИЛА, ДІАГНОСТИКА, ІМУНОФЕРМЕНТНИЙ АНАЛІЗ, ІМУНОСОРБЕНТ, КОН'ЮГАТ.

					МД.162.БТ-5103.02.00			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РЕФЕРАТ	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розроб.	Тагієва А.Д.					Д	4	143
Конс.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівн.	Жолнер Л.Г							

SUMMARY

The master's dissertation consists of an explanatory note in A4 format and three drawings in A1 format. The explanatory note contains 143 pages, 36 tables, 3 figures, 37 references.

The object of the study is immunoenzyme test-kit for the detection of IgG antibodies to the causative agent of rubella virus, its development and production.

The purpose of this work is to select and justify the choice of the production method of the enzyme-linked immunosorbent assay systems for the detection of IgG antibodies to the causative agent of rubella virus, which meets all modern requirements for production, labeling, packaging.

The dissertation is a review of the scientific and technical literature, national regulations and documents related to the production of enzyme-linked immunosorbent assay systems for the detection of IgG antibodies to the various pathogens, including rubella.

The material balance of the production was described taking into account all the losses during manufacturing. It was also described the characteristics of the main and auxiliary raw materials. Appropriate equipment for the proposed technology was selected, critical production points and control parameters at each stage of production were indicated, to ensure the proper quality of products that meet all the requirements. It was calculated the unit cost of production and a new approach in selling products to the consumers was proposed.

IMMUNOENZYME TEST-KIT, RUBELLA VIRUS, IGG-ANTIBODIES,
IMMUNO-ENZYME ANALYSIS, IMMUNOSORBENT, CONJUGATE.

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		5

ЗМІСТ

ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИНУ ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ.....	9
РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ.....	20
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА.....	26
3.1. Склад підприємства та режим його роботи.....	26
3.2. Характеристика кінцевої продукції.....	29
3.3. Обґрунтування технологічної схеми виробництва.....	31
3.4. Технологічна схема виробництва	31
3.5. Характеристика біологічного агента.....	33
3.6. Апаратурна схема виробництва.....	38
3.7. Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів.....	43
3.8. Опис технологічного процесу.....	50
3.9. Матеріальний баланс виробництва.....	68
3.10. Контроль виробництва.....	73
3.11. Відходи виробництва: технологічні та вентиляційні, їх використання та знешкодження.....	82
РОЗДІЛ 4. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА.....	85
РОЗДІЛ 5. СТАРТАП-ПРОЕКТ.....	88
5.1. Резюме: конкретизація бізнес-ідеї, мети стартапу, об'єкту дослідження місця розробки у інноваційному ланцюжку цінностей.....	88
5.2. Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу.....	92
5.3. Визначення ключових факторів успіху стартап-проекту.....	100
5.4. Визначення потенційних споживачів.....	103
5.5. Ціна інноваційної пропозиції на ринку.....	109
5.6. Концепція бізнес-моделі проекту та карта бізнес-процесів реалізації Проекту.....	128
5.7. Ризики стартап-проекту та методи управління ними.....	131
ВИСНОВКИ.....	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	140

					МД.162.БТ-5103.02.00			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	ЗМІСТ	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розроб.	Тагієва А.Д.					Д	6	143
Конс.						КПІ ім. Ігоря Сікорського		
Керівн.	Жолнер Л.Г.					ФБТ		

ВСТУП

На сьогоднішній день хвороба краснуха залишається соціально значимою хворобою по всьому світу, хоча захворюваність за останні кілька років має стійку тенденцію до зниження та носить аперіодичний характер. Розроблена на втілена на початку 20 століття програма вакцинації проти краснухи істотно змінила епідеміологічну картину захворюваності, однак значимість лабораторної діагностики та моніторинг імунологічного статусу населення досі залишаються актуальними задачами. Систематичні сероепідеміологічні дослідження дозволяють сформуванню об'єктивну картину стану популяційного імунітету до вірусу краснухи, оцінити результативність вакцинації та спрогнозувати епідемічну ситуацію.

Розвиток методів серологічної діагностики краснухи призвело до широкого застосування імуноферментного аналізу для виявлення специфічних антитіл, що має ряд безперечних переваг. До них відносяться висока чутливість, специфічність, відтворюваність результатів, простота та швидкість проведення аналізу, доступність реагентів, можливість автоматизації. На сьогоднішній день в діагностичних лабораторіях для виявлення IgG-антитіл до вірусу краснухи використовуються різні тест-системи вітчизняних та іноземних компаній, деякі з яких навіть дають можливість кількісного визначення специфічних антитіл у дослідних зразках.

Даний проєкт розраховано на нове виробництво імуноферментних тест-систем для виявлення IgG-антитіл до збудника краснухи.

Метою даного проєкту є на основі аналізу науково-технічної літератури вибрати та обґрунтувати технологію виробництва імуноферментних тест-систем для виявлення IgG-антитіл до збудника краснухи.

На основі обраної технології у проєкті розроблені технологічна схема, яка відображає усі процеси виробництва поетапно, а також апаратурна схема,

					МД.162.БТ-5103.02.00			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	ВСТУП	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розроб.	Тагієва А.Д.					Д	7	143
Конс.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівн.	Жолнер Л.Г							

у якій кожен етап технологічної схеми відображений апаратурними рішеннями.

Новизною даного проєкту стала старт-ап частина, у якій була розроблена нова модель реалізації продукції, яка передбачає, що з кожної придбаної одиниці товару 5 грн надходить на рахунок дитячого фонду “Таблеточки”.

Завданнями магістерської дисертації є:

1. Надати характеристику основної, допоміжної сировини та матеріалів, що використовуються на кожному етапі виробничого процесу, та нормативні документи, яким має відповідати уся сировина;
2. Описати основні технологічні процеси, які відбуваються в ході виробництва, в тому числі і допоміжні процеси підготовки виробництва;
3. На основі аналізу літератури обрати та обґрунтувати технологію виробництва імуноферментних тест-систем для виявлення IgG-антитіл до збудника краснухи, розрахувати матеріальний баланс виробництва, вказати контрольні точки виробництва;
4. На основі обраної технології спроектувати технологічну, апаратурну та будівельну схеми;
5. Розрахувати собівартість розробки, капіталовкладення на кожному етапі виробництва, провести аналіз ринку конкурентів, оцінку ризиків, що можуть виникати у процесі впровадження виробництва та методи їх усунення.

						Арк.
						8
Зм.	Арк.	№ док.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИНУ, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ

Згідно з Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 25.11.2014 року № 884 «Про декларування зміни оптово-відпускних цін на вироби медичного призначення станом на 25 листопада 2014 року та внесення їх до реєстру» та додатку до нього, у якому міститься чіткий перелік виробів медичного призначення, серед яких «Тест-система імуноферментна для кількісного визначення антитіл класу IgG до вірусу краснухи (Rubella Virus) DIA®-Rubella-IgG» (згідно до Додатку №1 до Свідоцтва про державну реєстрацію №8449/2008 від 09.12.2013 р. Тест-системи для діагностики TORCH-інфекцій методом імуноферментного аналізу ТУ У 21.2-24265186-009:2013):

Кількість одиниць виробу медичного призначення в упаковці: 96;

Сфера застосування виробу медичного призначення: клінічна лабораторна діагностика;

Номер згідно з каталогом: T1-12GO1C;

Найменування країни виробника, місцезнаходження виробництва: ПрАТ «НБК «ДІАПРОФ-МЕД», Україна;

Номер свідоцтва про державну реєстрацію виробу медичного призначення або декларації про відповідність: 8449/2008;

Дата закінчення строку дії свідоцтва про державну реєстрацію виробу медичного призначення або декларації про відповідність: строк необмежений;

Задекларована зміна оптово-відпускної ціни на виріб медичного призначення: 705,00 грн.

Згідно з Додатку «Перелік тест-систем, що випускаються підприємством АТЗТ НБК «Діапроф Мед»:

Повна назва тест системи: Тест-система імуноферментна для виявлення

					МД.162.БТ-5103.02.00			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дат	НТД НА СИРОВИНУ, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розроб.	Тагієва А.Д.					Д	9	144
Конс.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівн.	Жолнер Л.Г.							

антитіл класу IgG до вірусу краснухи (Rubella);

Назва тест-системи та її номер кодуванням: DIA-Rubella-IgG;

Код: T-1206G;

Вид набору: T-12 стрип;

Номер НД: Сертифікат № 390/03-3002000000 від 18.06.03.

Тест-система імуноферментна для виявлення антитіл класу IgG до вірусу краснухи, що випускається підприємством ПрАТ «НБК «Діапроф-Мед», має паспорт безпечності, складений згідно з ДСТУ ГОСТ 30333:2009, REGULATION (EC) № 1907/2006 (REACH) та REGULATION (EC) № 1272/2008 (CLP).

ІМУНОСОРБЕНТ

Назва продукту: Імуносорбент для тест-систем DIA®-Rubella-IgG

Тип продукту: медичний виріб

Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP) – не класифікується

Маркування у відповідності до Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP) – маркування не застосовується

Фізичні та хімічні властивості: твердий, безбарвний, без запаху.

Умови зберігання

Продукт стабільний до закінчення терміну придатності набору, вказаного на етикетках, при зберіганні 2-8°C.

Слід уникати прямих сонячних променів, надзвичайно високих або низьких температур.

Результати оцінки PBT та vPvB:

Ця речовина не відповідає критеріям PBT, REACH, додаток XIII

Рекомендації щодо утилізації відходів:

Утилізувати у відповідності до місцевих/національних правил. Уникати викидів у довкілля.

Інформація про національне та міжнародне законодавство

Регламенти ЄС:

Не містить речовин з обмеженнями згідно з додатком XVII REACH

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		10

Не містить речовин з переліку кандидатів REACH

Не містить речовин з Додатку XIV REACH

Клас зберігання: 12 Негорючі рідини

КОНЦЕНТРАТ КОН'ЮГАТУ (11x)

Назва продукту: концентрат кон'югату (11x) для тест-систем DIA®-Rubella-IgG

Тип продукту: медичний виріб

Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP):

Skin Sens. 1, H317 – може викликати алергічну шкірну реакцію

Маркування у відповідності до Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP):

Піктограми небезпеки (CLP): GHS07

Сигнальне слово: увага

Небезпечний компонент: Суміш 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one та 2-Methyl-2H-izothiazol-3-one (3:1) (Proclin™300)

Інформація про компоненти міститься у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Інформація про компоненти

Назва	Ідентифікація продукту	%	Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP)
Mixture of 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one та 2-Methyl-2H-izothiazol-3-one (3:1)	(CAS No) 55965-84-9 (EC Index no) 613-167-00-5	0.2	Acute Tox. 3 (Inhalation), H331; Acute Tox. 3 (Dermal), H311; Acute Tox. 3 (Oral), H301 Skin Corr. 1B, H314; Skin Sens. 1, H317 Aquatic Acute 1, H400; Aquatic Chronic 1, H410

Фізичні та хімічні властивості: рідина, червона з незначною опалесценцією, без запаху, повністю розчинний[5].

Умови зберігання

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		11

Флакони зберігати у закритому стані, якщо він не використовується.

Зберігати слід лише в оригінальному пакуванні при температурі 2-8°C. Уникати потрапляння сонячного світла, впливу надзвичайно високих або низьких температур.

Рекомендації щодо утилізації відходів:

Утилізувати у відповідності до місцевих/національних правил. Уникати викидів у довкілля.

Інформація про національне та міжнародне законодавство

Регламенти ЄС:

Не містить речовин з обмеженнями згідно з додатком XVII REACH

Не містить речовин з переліку кандидатів REACH

Не містить речовин з Додатку XIV REACH

Клас зберігання: 12 Негорючі рідини

НЕГАТИВНИЙ КОНТРОЛЬ

Назва продукту: негативний контроль для тест-систем DIA®-Rubella-IgG

Тип продукту: медичний виріб

Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP):

Skin Sens. 1, H317 – може викликати алергічну шкірну реакцію

Маркування у відповідності до Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP):

Піктограми небезпеки (CLP): GHS07

Сигнальне слово: увага

Небезпечний компонент: Суміш 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one та 2-Methyl-2H-izothiazol-3-one (3:1) (Proclin™300)

Небезпеки, що не впливають на класифікацію:

Виріб містить матеріал людського походження, який перевірено та визнано нереактивним щодо поверхневого антигену вірусу гепатиту В, антигену р24 ВІЛ-1, антитіл до ВІЛ-1/2, вірусу гепатиту С та T.pallidum. З цим продуктом, потрібно поводитись згідно з відповідними лабораторними процедурами безпеки, щоб мінімізувати ризик передачі інфекційних захворювань.

Інформація про компоненти негативного контролю наведена у табл. 1.2.

						Арк.
Зм.	Арк.	№ док.	Підпис	Дата		12

Інформація про компоненти

Назва	Ідентифікація продукту	%	Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP)
Mixture of 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one та 2-Methyl-2H-izothiazol-3-one (3:1)	(CAS No) 55965-84-9 (EC Index no) 613-167-00-5	0.2	Acute Tox. 3 (Inhalation), H331; Acute Tox. 3 (Dermal), H311; Acute Tox. 3 (Oral), H301 Skin Corr. 1B, H314; Skin Sens. 1, H317 Aquatic Acute 1, H400; Aquatic Chronic 1, H410

Фізичні та хімічні властивості: рідина світло-жовта з незначною опалесценцією, без запаху, не займиста, повністю розчинна.

Умови зберігання

Флакон зберігати у закритому стані, якщо він не використовується. Зберігати слід лише в оригінальному пакуванні при температурі 2-8°C. Уникати потрапляння сонячного світла, впливу надзвичайно високих або низьких температур.

Рекомендації щодо утилізації відходів:

Утилізувати у відповідності до місцевих/національних правил. Уникати викидів у довкілля.

Інформація про національне та міжнародне законодавство

Регламенти ЄС:

Не містить речовин з обмеженнями згідно з додатком XVII REACH

Не містить речовин з переліку кандидатів REACH

Не містить речовин з Додатку XIV REACH

Клас зберігання: 12 Негорючі рідини

						Арк.
Зм.	Арк.	№ док.м.	Підпис	Дата		13

ПОЗИТИВНИЙ КОНТРОЛЬ

Назва продукту: позитивний контроль (10 МО/мл) для тест-систем DIA®-Rubella-IgG

Тип продукту: медичний виріб

Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP):

Skin Sens. 1, H317 – може викликати алергічну шкірну реакцію

Маркування у відповідності до Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP):

Піктограми небезпеки (CLP): GHS07

Сигнальне слово: увага

Небезпечний компонент: Суміш 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one та 2-Methyl-2H-izothiazol-3-one (3:1) (Proclin™300)

Небезпеки, що не впливають на класифікацію:

Виріб містить матеріал людського походження, який перевірено та визнано нереактивним щодо поверхневого антигену вірусу гепатиту В, антигену р24 ВІЛ-1, антитіл до ВІЛ-1/2, вірусу гепатиту С та T.pallidum. З цим продуктом, потрібно поводитись згідно з відповідними лабораторними процедурами безпеки, щоб мінімізувати ризик передачі інфекційних захворювань. Інформація про компоненти позитивного контролю наведена у табл. 1.3.

Таблиця 1.3

Інформація про компоненти

Назва	Ідентифікація продукту	%	Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP)
Mixture of 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one та 2-Methyl-2H-izothiazol-3-one (3:1)	(CAS No) 55965-84-9 (EC Index no) 613-167-00-5	0.2	Acute Tox. 3 (Inhalation), H331; Acute Tox. 3 (Dermal), H311; Acute Tox. 3 (Oral), H301 Skin Corr. 1B, H314; Skin Sens. 1, H317

			Aquatic Acute 1, H400; Aquatic Chronic 1, H410
--	--	--	---

Фізичні та хімічні властивості: рідина світло-жовта з незначною опалесценцією, без запаху, не займиста, повністю розчинна. Продукт не є вибухонебезпечним.

Умови зберігання

Продукт зберігає свою стабільність до кінця строку придатності набору, зберігати слід при температурі 2-8°C.

Інформація про національне та міжнародне законодавство

Регламенти ЄС:

Не містить речовин з обмеженнями згідно з додатком XVII REACH

Не містить речовин з переліку кандидатів REACH

Не містить речовин з Додатку XIV REACH

Клас зберігання: 12 Негорючі рідини

КОНЦЕНТРАТ РОЗЧИНУ ДЛЯ ПРОМИВАННЯ (15X)

Назва продукту: концентрат розчину для промивання для тест-систем DIA®-Rubella-IgG

Тип продукту: медичний виріб

Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP) – не класифікується

Маркування у відповідності до Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP) – маркування не застосовується. Інформація про компоненти міститься у табл. 1.4.

Таблиця 1.4

Інформація про компоненти

Назва	Ідентифікація продукту	%	Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP)

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		15

Triton X100	(CAS No) 9002-	2.2	Acute Tox. 4 (Oral), H302
Речовина з	93-1		Eye Irrit. 2, H319
переліку			Aquatic Chronic 2, H411
кандидатів			
REACH			

Фізичні та хімічні властивості: рідина, безбарвна, прозора, опалесцююча, без запаху, РН – 7.2-7.4, не займиста, повністю розчинна, не вибухонебезпечна.

Умови зберігання

Продукт зберігає свою стабільність до кінця строку придатності набору, зберігати слід при температурі 2-8°C, в оригінальному пакуванні. Уникати непотрібного впливу, прямих сонячних променів, високих або низьких температур.

Інформація про токсикологічні ефекти

Гостра токсичність: не класифікується

Triton X100 (9002-93-1)	
LD50 оральна щури	1800 мг/кг
LD50 дермальна - кролі	8000 мг/кг

Інформація про вплив на довкілля

Токсичність

Triton X100 (9002-93-1)	
LC50 для риб 1	4 – 8,9 мг/л – 96 год
LC50 Daphnia 1	18 – 26 мг/л – 48 год

Стійкість та розкладання

Triton X100 (9002-93-1): може викликати тривалий негативний вплив на навколишнє середовище. Продукт не є біодеградуючим

Результати оцінки PBT та vPvB:

Ця речовина не відповідає критеріям PBT, REACH, додаток XIII

Рекомендації щодо утилізації відходів:

						Арк.
Зм.	Арк.	№ док.ум.	Підпис	Дата		16

Утилізувати у відповідності до місцевих/національних правил. Уникати викидів у довкілля.

Регламенти ЄС:

Не містить речовин з обмеженнями згідно з додатком XVII REACH

Містить речовину з переліку кандидатів REACH в концентрації $\geq 0.1\%$ або з меншою межею: Triton X100 (CAS 9002-93-1)

Не містить речовин з Додатку XIV REACH

Клас зберігання: 12 Негорючі рідини

РОЗЧИН ДЛЯ РОЗВЕДЕННЯ СИРОВАТОК

Назва продукту: розчин для розведення сироваток для тест-систем DIA®-Rubella-IgG

Тип продукту: медичний виріб

Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP):

Skin Sens. 1, H317 – може викликати алергічну шкірну реакцію

Маркування у відповідності до Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP):

Піктограми небезпеки (CLP): GHS07

Сигнальне слово: увага

Небезпечний компонент: Суміш 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one та 2-Methyl-2H-izothiazol-3-one (3:1) (Proclin™300)

Фізичні та хімічні властивості: рідина, фіолетова опалесцююча, без запаху, не вибухонебезпечна, не горюча, pH – 7.2-7.4, не займиста, повністю розчинна.

Умови зберігання

Продукт зберігає свою стабільність до кінця строку придатності набору, зберігати слід при температурі 2-8°C, в оригінальному пакуванні. Уникати непотрібного впливу, прямих сонячних променів, високих або низьких температур.

Рекомендації щодо утилізації відходів:

Утилізувати у відповідності до місцевих/національних правил. Уникати викидів у довкілля.

Інформація про національне та міжнародне законодавство

						Арк.
Зм.	Арк.	№ док.ум.	Підпис	Дата		17

Регламенти ЄС:

Не містить речовин з обмеженнями згідно з додатком XVII REACH

Не містить речовин з переліку кандидатів REACH

Не містить речовин з Додатку XIV REACH

Клас зберігання: 12 Негорючі рідини[6]

РОЗЧИН ДЛЯ РОЗВЕДЕННЯ КОН'ЮГАТУ

Назва продукту: розчин для розведення сироваток для тест-систем DIA®-Rubella-IgG

Тип продукту: медичний виріб

Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP):

Skin Sens. 1, H317 – може викликати алергічну шкірну реакцію

Маркування у відповідності до Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP):

Піктограми небезпеки (CLP): GHS07

Сигнальне слово: увага

Небезпечний компонент: Суміш 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one та 2-Methyl-2H-izothiazol-3-one (3:1) (Proclin™300). Інформація про компоненти міститься у табл. 1.5.

Таблиця 1.5

Інформація про компоненти

Назва	Ідентифікація продукту	%	Класифікація згідно Регламенту (ЄС) 1272/2008 (CLP)
Mixture of 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one та 2-Methyl-2H-izothiazol-3-one (3:1)	(CAS No) 55965-84-9 (EC Index no) 613-167-00-5	0.4	Acute Tox. 3 (Inhalation), H331; Acute Tox. 3 (Dermal), H311; Acute Tox. 3 (Oral), H301 Skin Corr. 1B, H314; Skin Sens. 1, H317 Aquatic Acute 1, H400; Aquatic Chronic 1, H410

Фізичні та хімічні властивості: рідина, червона опалесцююча, без запаху, рН – 7.2-7.4, не займиста, повністю розчинна, не вибухонебезпечна, не горюча[6].

Умови зберігання

Продукт зберігає свою стабільність до кінця строку придатності набору, зберігати слід при температурі 2-8°C, в оригінальному пакуванні. Уникати непотрібного впливу, прямих сонячних променів, високих або низьких температур.

Рекомендації щодо утилізації відходів:

Утилізувати у відповідності до місцевих/національних правил. Уникати викидів у довкілля.

Інформація про національне та міжнародне законодавство

Регламенти ЄС:

Не містить речовин з обмеженнями згідно з додатком XVII REACH

Не містить речовин з переліку кандидатів REACH

Не містить речовин з Додатку XIV REACH

Клас зберігання: 12 Негорючі рідини[5]

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		19

РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ

Лабораторні методи, що застосовуються для діагностики краснухи, прийнято ділити на прямі і непрямі. Прямі методи дозволяють виявити в клінічному матеріалі вірус, вірусні антигени або вірусну РНК. До прямих методів належать: виділення вірусу на культурі клітин і подальше його типування; електронна мікроскопія (ЕМ), імунна мікроскопія (ЕМ), імунофлуоресценція (ІФ), радіоімунологічний аналіз (РІА), певна модифікація імуноферментного аналізу (ІФА). До прямих методів належать також молекулярно-генетичні методи, такі як РНК-ДНК-гібридизація і полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Вперше вірус був ідентифікований за допомогою методу непрямой імунофлуоресценції Н. Шмідтом з колегами і W. Woods з колегами в перещеплюваної культурі клітин RK-13 в 1966 році[2].

Після розробки способів культивування вірусу краснухи в культурі клітин першим серологічним методом діагностики була реакція нейтралізації. Вперше вона була проведена в первинній культурі клітин VMK з використанням техніки інтерференції. В сучасних модифікаціях методу використовують культуру клітин Vero в лунках мікропланшету. Також, описаний аналогічний мікрометод з використанням культури клітин RK13. Більшість з цих методик, все-таки, не підходять для рутинної діагностики, оскільки залишаються технічно складними, потребують значних затрат часу та високої кваліфікації персоналу. Також в лабораторній практиці не застосовуються методи звичайної та імунної електронної мікроскопії, оскільки вимагають дороговартісного обладнання[4].

Метод РНК-ДНК-гібридизації дозволяє виявити РНК вірусу краснухи за допомогою комплементарного зв'язування з міченим ДНК-зондом, але не застосовується в рутинній лабораторній діагностиці[8].

					МД.162.БТ-5103.02.00				
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ	Стадія	Аркуш	Аркушів	
Розроб.	Тагієва А.Д.					Д	20	144	
Конс.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ			
Керівн.	Жолнер Л.Г								

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) дозволяє визначати етіологію збудника хвороби в матеріалі від хворого шляхом багаторазового копіювання фрагмента або цілого генома вірусу. Виявлення копій свідчить про наявність вірусу[3]. Реакція широко застосовується для диференціальної діагностики завдяки високій чутливості та специфічності, проте її застосування обмежується періодом виділення вірусу з клінічних зразків[6]. Для ідентифікації вірусу краснухи застосовуються варіанти ПЛР в реальному часі (RT-PCR) і зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР). Метод ЗТ-ПЛР має ряд технічних складнощів, пов'язаних з чутливістю і відтворюваністю, які можуть звести нанівець його переваги. Крім того, перехресна контамінація при проведенні ЗТ-ПЛР становить серйозну проблему, особливо в відсутності найсуворіших лабораторних стандартів, які необхідно встановити і постійно підтримувати[2]. Тому впровадження ПЛР не рекомендується в лабораторіях, які не мають спеціальних приміщень для проведення кожного етапу ПЛР і добре підготовлених співробітників[5].

Ряд інших методів, що використовувались раніше, але втратили своє значення в якості діагностичних: реакція пасивної гемаглютинації (РПГА) здійснюється при додаванні до еритроцитів, що несуть на поверхні антиген вірусу краснухи, специфічної імунної сироватки в спеціальних лунках або агглютинаційних пробірках[14]. Реакція радіального гемолізу в гелі (РРГ) заснована на використанні комплементу, який разом з суспензією еритроцитів барану, на яких сорбований глікопротеїновий гемаглютинін вірусу краснухи, поміщають в гель. Потім в лунки вносять гемолітичну сироватку, в якості якої виступає сироватка від хворих. Навколо лунок в результаті радіальної дифузії антитіл утворюється зона гемолізу, радіус якої прямо пропорційний титру сироватки[8].

З 1960-х років, «еталонним», і в той же час, широко застосовуваним в лабораторній практиці, був метод РПГА. На сучасному етапі для визначення серопревалентності до вірусу краснухи РПГА використовується лише в деяких країнах (Японія, Німеччина)[12]. Для проведення серологічного моніторингу краснухи в Україні в даний час рекомендований метод ІФА. Імуноферментний

						Арк.
Зм.	Арк.	№ док.м.	Підпис	Дата		21

аналіз, безсумнівно, є високочутливим і специфічним, менш трудомістким, ніж РПГА, але визначений рівень IgG-антитіл не завжди корелює з їх біологічною ефективністю. У разі розвитку імунологічної толерантності, коли знижується продукція віруснейтралізуючих антитіл, це може призводити до помилкових діагностичних висновків[10].

Метод латексної аглютинації – зв'язування частинок латексу з сорбованим на поверхні антигену краснухи специфічними антитілами. Метод має важливу перевагу – швидкість отримання результатів (протягом кількох хвилин)[13].

Значним досягненням у діагностиці можна вважати розвиток методу гальмування гемаглютинації для виявлення антитіл до вірусу краснухи. Обтяжуючим фактором є те, що ліпопротеїни сироватки крові виступають в якості інгібіторів гемаглютинації, та при проведенні цього методу потрібна попередня обробка препаратів вірусного антигену та дослідної сироватки. При неповному видаленні людських β -ліпопротеїнів може спостерігатись слабка фальшивопозитивна реакція[14].

В результаті подальшого розвитку отримали розповсюдження більш чутливий метод радіоімуноаналізу, запропонований в кінці 50-х років минулого століття. Завдяки можливості виявляти мітку, якою був ізотоп I^{125} , в дуже малих концентраціях, вдалось досягнути високої чутливості аналізу (на рівні пкг/мл). Однак складність та небезпека роботи з радіоізотопами не дозволили методу набути широкого застосування[10].

Метод, фактично замінивши радіоіmunний аналіз - метод імуноферментного аналізу, менш працемісткий, безпечніший та в той же час рівний за чутливістю. Розвиток методично неважких та ефективних у застосуванні комерційних тест-систем зробило ІФА найбільш розповсюдженим імунохімічним методом в лабораторній практиці[15].

Сутність ІФА полягає в специфічній взаємодії антитіла та антигену з подальшим приєднанням до отриманого комплексу кон'югата (антивидового імуноглобуліну, міченого ферментом)[16]. Фермент викликає розкладання

хромогенного субстрату з утворенням забарвленого продукту, який виявляється або візуально, або фотометрично. Реєстрацію результатів реакції проводять на спеціальних фотометрах з вертикальним променем при певній довжині хвилі. Результат виражають в одиницях оптичної щільності[10].

Використання твердої фази дозволяє спростити процес розділення компонентів реакції за рахунок іммобілізації одного з компонентів на твердій фазі і видалення субстанцій, які не беруть участі в реакції[17]. Основними вимогами, що пред'являються до твердої фази при проведенні ІФА, є стійкість до розчинів, використовуваних в реакції, і висока специфічна ємність, тобто здібність сорбувати на своїй поверхні антитіла або антигени в кількостях, необхідних для проведення реакції в поєднанні з якомога меншою неспецифічною сорбцією білків з досліджуваних зразків і кон'югатів[10]. Найбільш поширеним способом іммобілізації антитіл або антигенів є адсорбція, процес, при якому частина молекул за рахунок іонних і гідрофобних взаємодій, а також утворення водневих зв'язків, приєднується до поверхні твердої фази. В якості твердої фази в більшості комерційних діагностичних наборів використовують полістиролові 96-ти ямкові планшети або полістиролові кульки[18].

Для ферментативної мітки кон'югата можуть бути застосовані різноманітні ферменти: пероксидаза хрому, лужна фосфатаза, бета-галактозидаза, глюкозооксидаза і ін. У всіх комерційних тест-системах використовується пероксидаза хрому, вибір якої визначається її високою питомою каталітичною активністю, доступністю, стабільністю, простотою виявлення[19]. В якості субстратного реагенту також застосовуються різноманітні хромогенні речовини, продукти окислення яких реєструються фотометрично (хвильовий діапазон 340-750 нм). Широке використання стандартної конфігурації 96-ямкового планшета дозволило уніфікувати обладнання, необхідне для проведення імуноферментного аналізу[20].

Для сорбції на твердій фазі в ІФА можуть бути використані антигени різноманітної природи: натуральні вірусні лізати, рекомбінантні віруспецифічні білки, вірусоподібні частинки. Для синтезу білку Е1 також

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		23

використовується модель в культурі дріжджів. Показана потенційна можливість використання рекомбінантних fusion-білків, продукованих у клітинах E.Coli. Одним із перспективних підходів, що актуальні при діагностиці краснухи методом ІФА – використання синтетичних пептидних антигенів SP15 та пептидів BCH-178[21].

Визначення зростання рівня специфічних IgG антитіл в сироватках крові, зібраних в гострій фазі захворювання і в період одужання може застосовуватися для підтвердження інфекції[24]. Таке дослідження IgG антитіл вимагає двох зразків сироватки крові, зібраних з інтервалом 10-30 днів, і також може застосовуватися для підтвердження спорадичних випадків з позитивним або сумнівним результатом дослідження IgM антитіл в країнах, які досягли фази елімінації інфекції. При дослідженнях популяційного імунітету, що проводяться в рамках заходів по боротьбі з краснухою, зазвичай використовується кількісне визначення рівня IgG антитіл методом ІФА в одному зразку сироватки крові[22].

До сучасних діагностиків пред'являються високі вимоги за такими параметрами, як: чутливість, специфічність (не нижче 95%), величина похибки (не вище 10%). Компоненти наборів та протоколи проведення аналізу, як правило, максимально уніфіковані. Використання у якості об'єкту дослідження не тільки сироватки, а і зразки висушеної крові (метод сухої краплі) дозволяє проводити діагностику краснухи в польових та малоприспособлених умовах[23]. В останні роки в клінічних лабораторіях все більше розповсюдження отримують автоматизовані діагностичні комплекси, що знижують працезатрати та дозволяють підвищити достовірність досліджень шляхом виключення «фактору персоналу»[6].

Серед імуноферментних тест-систем, для виявлення антитіл до вірусу краснухи, найперспективнішими є ті, у яких використовуються натуральні високоочищені антигени вірусу, оскільки це значно підвищує чутливість та специфічність аналізу[26].

Слід відмітити, що наразі існує декілька варіантів ІФА – прямий, непрямий, конкурентний, «сендвіч». У всіх цих методах використовують

						Арк.
						24
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

кон'югат ферменту разом із специфічними антитілами та проявник для зручного обліку результатів. На сьогоднішній день найрозповсюдженішим методом ІФА є твердофазний метод (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, ТІФА)[25]. Відмінністю від радіоімунного аналізу є те, що замість радіоактивної мітки використовують ферментну мітку. Ферменти, що можуть виступати в ролі міток, характеризуються довгим періодом напівактивації; не несуть радіаційної небезпеки, як результат – кількісні та якісні тести для аналізу зразків[27].

Сьогодні ІФА використовується все більше завдяки ряду його переваг, серед яких: висока чутливість, специфічність та можливість відтворення отриманих результатів, достатність досить малих об'ємів біологічних рідин для проведення аналізу, доступність та стабільність реагентів, відносна простота проведення аналізу та отримання швидких результатів, можливість автоматизації всієї етапів проведення ІФА, відносно невисока вартість наборів для діагностики[30].

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		25

РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1. Склад підприємства та режим його роботи

До структури підприємства належать склад та співвідношення його складових – цехів, відділів, лабораторій тощо. Структура підприємства включає в себе виробничу структуру та загальну.

До загальної структури належать виробничі та обслуговуючі підрозділи, а також апарат управління підприємством. Загальна структура підприємства визначена зв'язками між цими підрозділами за зайнятими площею, кількістю працівників та потужністю виробництва[32].

До виробничої структури підприємства належать дільниці, цехи, лабораторії, у яких безпосередньо проходять виробничі процеси, перевірка контролю якості та випробувань готової продукції, усі складові частини, основні та допоміжні, в тому числі пакувальні матеріали тощо. Також на підприємстві наявні підрозділи, що призначені для забезпечення комфортних умов праці, до яких належать житлово-комунальні господарства, буфети, медсанчастина, відділ проведення курсів підвищення кваліфікації тощо. Виробнича структура дещо відрізняється від загальної тим, що виражається у розмірах підприємства, кількості відділів, цехів, плануванні їх розташування на території підприємства для оптимізації виробничого процесу, а також безпосереднє розташування робочих місць всередині цехів[33].

Найпершим та найголовнішим елементом виробництва є організація робочого місця робітника. Робоче місце може бути простим, багатостатним, комплексним тощо. Просте робоче місце – при якому один робітник відповідає та обслуговує один екземпляр обладнання є одним із поширених видів у структурі нашого підприємства. Комплексне робоче місце – за якого група робітників обслуговує один екземпляр обладнання має місце при експлуатації обладнання, що стосується контролю якості, та роботи з

					МД.162.БТ-5103.02.00			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розроб.	Тагієва А.Д.					Д	26	144
Конс.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівн.	Жолнер Л.Г							

мікроорганізмами, щоб уникнути похибки людського фактору.

Підприємство працює у безперервному режимі, 24 години на добу, без вихідних та перерв. Для забезпечення безперервного режиму роботи на підприємстві працює достатня кількість працівників у три зміни по 8 годин у відповідності до норм трудового кодексу[32].

До основних складових частин підприємства належать допоміжні дільниці та дільниці, що забезпечують основне виробництво складових тест-системи. До допоміжних дільниць належать цех санітарної підготовки виробництва, цехи, де готують та зберігають дезінфікуючі та миючі засоби. Підготовка спецодягу – прання, ополіскування, сушіння, стерилізація, та зберігання – теж проходять у спеціально відведеному окремому приміщенні. Весь персонал забезпечується медичними костюмами, халатами, змінним взуттям та засобами індивідуального захисту відповідно до умов праці. Підготовка повітря для направлення його у приміщення різних класів чистоти (С та Д) та приготування води знесоленої теж відбувається у допоміжній дільниці, спеціально відведеному приміщенні. Конкретні методи визначення параметрів чистих приміщень мають відповідати стандартам ISO (International Organization for Standardization), які не є частиною GMP. Подача відфільтрованого повітря повинна забезпечувати трохи вищий тиск порівняно з зонами з нижчим класом чистоти.

Підготовка допоміжних та робочих розчинів включає в себе виробництво багатьох складових, в тому числі тих, що будуть безпосередньо розлиті у флакони як готова продукція, так і тих, що будуть використовуватись у якості допоміжних речовин у технологічних процесах[34].

Основні технологічні процеси на початку технологічної лінії виробництва визначені роботою з клітинною лінією Vero/SLAM, тому потребують окремої лабораторії (боксу), відділеної від інших виробничих приміщень достатньо, щоб уникнути будь-якого ризику контамінації[32].

На стадії зараження клітин Vero/SLAM вірусом краснухи проводиться робота безпосередньо з виробничим штамом вірусу, що потребує додаткових

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

умов дезінфекції співробітників, що залучені до діяльності в лабораторії, а також особливих умов прибирання та дезінфекції приміщення та обладнання. Інфекційні штами мають зберігатись у спеціальних боксах біологічної безпеки – спеціальної конструкції, що використовується для фізичної ізоляції мікроорганізмів з метою уникнення ризику зараження персоналу та контамінації робочої зони.

Лабораторія повинна бути оснащена водопроводом, каналізацією, електрикою, вентиляцією, опаленням тощо. Контроль та відповідальність за умови роботи в лабораторії несе керівник підрозділу або цеху. Після закінчення роботи з виробничим штамом об'єкти з культурою переносять в окремі сховища, які опечатують. Після кожного циклу роботи з штамом проводять дезінфекцію та обробку приміщень та обладнання, обробляють руки персоналу етиловим спиртом, у приміщеннях вмикають бактерицидні лампи[34].

Лабораторії не можуть бути розташовані на цокольних поверхах, разом з ними не можуть бути організовані сторонні установи.

Температура повітря у лабораторних та виробничих приміщень має підтримуватись на рівні 18-20°C. Для забезпечення стабільної температури у виробничих приміщеннях встановлюють кондиціонери[33].

Час безперервної роботи з виробничими штамми обмежується 3-4 годинами з перервами. У нічний час робота такого характеру не проводиться.

Усі виробничі приміщення, де задіяний персонал, мають бути оснащені раковинами та водопроводом гарячої та холодної води для миття рук персоналу. Крани, раковини та інше подібне обладнання повинні підтримуватись у робочому стані, систематично чиститись та у разі необхідності ремонтуватись[32].

Усі виробничі приміщення повинні мати штучне та природне освітлення, оснащене за вимогами ДБН В.2.5.-28-2006 «Природне та штучне освітлення»[33].

Усі виробничі приміщення для проведення основних та допоміжних процесів повинна бути оснащена відповідним обладнанням. У кожній одиниці

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		28

обладнання повинен бути в наявності технічний паспорт від підприємства-виробника. Обладнання та інструменти мають відповідати нормам, що наведені у відповідних нормативних документах, а також утримуватись в таких умовах, що забезпечують їх належний захист від ушкоджень, зберігання.

Обладнання та робочі поверхні розташовуються у приміщеннях у відповідності до встановлених норм, і так, щоб при їх експлуатації та ремонтному обслуговуванні робітники не заважали один одному[34].

3.2. Характеристика кінцевої продукції

Тест-система імуноферментна має паспорт безпечності, що містить інформацію про кінцеву продукцію, та про кожну його складову, особливості застосування, умови зберігання, інформацію про компоненти, усю необхідну інформацію для персоналу, інформацію про токсичність тощо[5].

Паспорт складений згідно ДСТУ ГОСТ 30333:2009, REGULATION (EC) № 1907/2006 (REACH) та REGULATION (EC) № 1272/2008 (CLP).

Інформація про виріб, що представлена у паспорті безпечності:

1. Ідентифікація речовини та виробника

1.1. Ідентифікація продукту

Назва продукту: DIA®-Rubella-IgG

Опис продукту: Тест-система імуноферментна для кількісного визначення антитіл класу IgG до вірусу краснухи (Rubella Virus)

Кат. № T1-12G01, T1-12G01C, T1-12G02, T1-12G02C, T1-12G05, T1-12G05C

Тип продукту: медичний виріб

Передбачене використання: для діагностики in-vitro та лише для професійного використання

1.2. Ідентифіковане використання речовини/суміші

Для діагностики in-vitro. Лише для професійного використання.

1.3. Ідентифікація виробника

ПрАТ «НВК «ДІАПРОФ-МЕД»

2. Склад та інформація про компоненти міститься у табл. 3.1.

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		29

Склад та інформація про компоненти

Код документу	Компонент	Класифікація компоненту
12G-MP	Імуносорбент	Не класифікується
12G-CC	Концентрат кон'югату (11х)	Увага – Н317
12G-PC I	Позитивний контроль I (10 МО/мл)	Увага – Н317
12G-NC	Негативний контроль	Увага – Н317
12G-WSC	Концентрат розчину для промивання (15х)	Не класифікується
12G-SD	Розчин для розведення сироваток	Увага – Н317
12G-CD	Розчин для розведення кон'югату	Увага – Н317
ТМБ-субстрат	ТМБ-субстрат	Не класифікується
Стоп-реагент	Стоп-реагент	Небезпечно – Н314, Н318

3. Відмова відповідальності

Продукт не повинен використовуватися для інших цілей, крім зазначених у розділі 1. Використовуйте продукт відповідно до належної лабораторної практики. Цей документ не описує всі потенційні небезпеки використання або взаємодії з іншими хімічними речовинами або матеріалами. Користувач відповідає за безпечне використання продукту, придатність продукту до передбаченого використання та безпечну утилізацію продукту. Інформація, що міститься в паспорті безпеки, відповідає ДСТУ ГОСТ 30333:2009 Паспорт безпеки хімічної продукції. Загальні вимоги (ГОСТ 30333-2007, IDT);

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		30

Додатку II Регламенту (ЄС) № 2015/830 від 01.06.2015 р., яка доповнює Регламент (ЄС) №1907/2006 Парламенту і Ради Європи щодо Реєстрації, Оцінки, авторизації та обмеження хімічних речовин (REACH): регламенту (ЄС) № 1272/2008 Парламенту і Ради Європи від 16 грудня 2008 про класифікацію, маркування та упаковку речовин і сумішей, які вносять зміни та скасовують Директиви 67/548/ЕЕС і 1999/45/ЕС та доповнюють Регламент (ЄС) № 1907/2006[5].

3.3. Обґрунтування технологічної схеми виробництва

Основним технологічним завданням при розробці імуноферментних тест-систем на основі непрямого методу ІФА є отримання препарату антигену, іммобілізованого на твердій фазі (імуносорбент), максимально активного і водночас такого, що забезпечує високий рівень специфічності реакції[21].

Значний рівень неспецифічного сигналу на етапі зв'язування антитіл з твердою фазою пов'язаний, найчастіше, з присутністю в препараті вірусного антигену клітинного дебриса, баластних білків і ін. Загальноприйнята технологія отримання антигену вірусу краснухи - шляхом концентрації вірусмісної культуральної рідини і подальшого ультрацентрифугування в градієнті сахарози.

Одним з методичних прийомів, що дозволяють нівелювати рівень неспецифічного сигналу, є використання лунки порівняння з контрольним антигеном, отриманим з незараженої культури клітин, за тією ж процедурою, що і вірусний антиген[31]. При проведенні ІФА досліджуваний зразок вноситься паралельно в лунку з вірусним і контрольним антигеном. При обліку результатів значення оптичної щільності в контрольній лунці віднімається від значення оптичної щільності в лунці з вірусним антигеном. Відомі комерційні діагностикуми використовують таку методику, наприклад тест-система «Enzygnost Anti-Rubella-virus-IgG» фірми Dade Behring (Німеччина). Дана схема проведення ІФА досить надійна і ефективна, не вимагає дорогих процедур додаткового очищення антигену за допомогою ультрацентрифугування і досить часто використовується при проведенні наукових досліджень[35].

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		31

Однак, процедура проведення ІФА з використанням лунки з контрольним антигеном представляє певні незручності для діагностичних лабораторій, а також призводить до додаткових витрат на реагенти і матеріали. З точки зору технологічних ризиків існує ймовірність перехресної контамінації лунок планшета в процесі приготування імуносорбенту[36].

Використання при створенні імуноферментної тест-системи в даній роботі антигену вірусу краснухи високого ступеня гомогенності при збереженні достатнього рівня специфічної активності дозволило відмовитися від використання додаткової контрольної лунки, і в той же час, забезпечити високу достовірність аналізу і відтворюваність отриманих результатів[10].

Діагностична ефективність імуноферментних тест-систем в певній мірі залежить від властивостей використовуваного в наборі кон'югату[21]. При кількісному визначенні антитіл максимальна достовірність результатів спостерігається в області лінійної залежності оптичної щільності від концентрації. Чим ширше діапазон лінійної залежності, тим більша частина сироваток в популяції може бути достовірно оцінена даною тест-системою[14].

Одним з основних методичних питань при розробці імуноферментних тест-систем є визначення значення «порогового рівня». Встановлений «пороговий рівень» повинен забезпечувати достовірну диференціацію позитивного і негативного сигналу[12]. Оскільки реакція зв'язування антитіл з антигеном є полівалентною, а також зважаючи на присутність певного рівня неспецифічного зв'язування, при дослідженні в ІФА навіть неімунної сироватки можна отримати сигнал, відмінний від фонові реакції. Діагностична цінність тест-системи багато в чому залежить від того, чи можливо з її допомогою з високим ступенем достовірності розділити область «негативних значень» від області «позитивних значень» в досліджуваній популяції. Якщо ці дві області мають значну область перетину, велика кількість зразків потрапляє в так звану «сіру зону», що ускладнює однозначну інтерпретацію результатів і знижує діагностичну цінність тест-системи[10].

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		32

3.4. Технологічна схема виробництва

Технологічну схему виробництва імуноферментної тест-системи для виявлення IgG-антитіл до збудника краснухи представлено на кресленні №1 формату A1.

3.5. Характеристика біологічного агенту

Назва «краснуха» походить з латинської мови і означає «злегка червоний». Спочатку краснуху вважали різновидом кору або скарлатини і називали її «третьою хворобою». Так було до 1814 року, коли краснуха вперше була описана як самостійне захворювання в німецькій медичній літературі; цим пояснюється її поширена англійська назва «німецька кір»[37]. У 1914 році Хесс, ґрунтуючись на результатах своїх досліджень, проведених на мавп, припустив вірусну етіологію краснухи. У 1938 році Хіро і Тосака (Hiro and Tosaka) підтвердили вірусну природу краснухи шляхом передачі хвороби дітям за допомогою профільтрованих носоглоткових змивів гострого хворого[4].

За винятком країн, де хворобу було ліквідовано, краснуха поширена по всьому світу. Зазвичай це відбувається сезонно, в помірних поясах наприкінці зими та навесні, з епідеміями кожні 5-9 років. Однак ступінь та періодичність епідемій краснухи дуже різні у розвинутих країнах та у країнах, що розвиваються. Найвищий ризик виявлений у країнах з високим рівнем чутливості серед жінок дітородного віку[7].

Вірус краснухи є єдиним представником роду *Rubivirus* сімейства тогавірусів. Найбільш близькоспорідненим йому є рід *Alphavirus*, до якого відносяться, наприклад, віруси східного і західного енцефаліту коней. Однак в протилежність більшості інших тогавірусів вірус краснухи не переноситься кліщами, а передається повітряно-крапельним шляхом. Вірусні частинки мають майже сферичну форму діаметром 60-70 нм. Вони складаються з ікосаедричного нуклеокапсида, що містить одониткову геномну РНК позитивної полярності, оточену складною ліпідною оболонкою[9].

Вірус краснухи містить три структурні білки E1, E2, C, які кодуються трьома різними генами. Будова та генетична карта наведена на рис. 3.1. Білки оболонки E1 та E2 є глікопротеїнами, що представлені у формі гетеродимерів, які виступають на поверхні віріону, утворюючи «шипи» розміром 6-8 нм. будова та генетична карта вірусу краснухи зображена на рисунку 1. E1 білок рахується домінуючою поверхневою молекулою, яка формує гемаглютинуючі та нейтралізуючі епітопи. Глікопротеїн E1 має молекулярну масу 58 кД і характеризується високим ступенем глікозилювання. Вважається, що глікозилювання стабілізує E1 функціонально та забезпечує імунологічно активну конформацію[24]. Мономери E1 аглютинують еритроцити 1-денних курчат та голубів. Використовуючи метод конкурентного ІФА з панеллю моноклональних антитіл було показано, що E1 містить 6 неперекриваючих епітопів гемаглютинації між 284-285 амінокислотними залишками та сайт прикріплення[25].

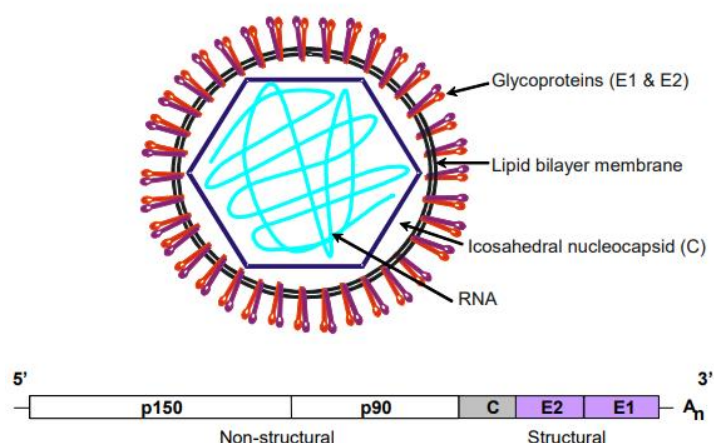


Рис. 3.1. Будова та генетична карта вірусу краснухи

Глікопротеїн E2 в електрофорезі по Леммлі спостерігається у вигляді дифузної полоси в межах молекулярної маси 42-48 кД. У штамах Therien і в меншій мірі в М-33 можна спостерігати ділення E2 на 2 полоски: E2a та E2b. Ізoeлектрична точка білка варіює від 5,0 та 8,6 в результаті гетерогенності глікозилювання. Білок сильно глікозилюється при культивуванні в клітинах Vero.

У присутності тунікаміцина був виділений білок E2 з масою 30 кД, що говорить про те, що 1/3 маси білку відводиться на олігосахаридні ланцюги. Функціонально коекспресія E1 та E2 необхідні для транспортування E1 у збираючий віріон. Був описаний 1 нейтралізуючий домен для E2. Можливо, оскільки білок E2 присутній в гетеродимерах з E1, він необхідний для підтримки або захисту так званих spike-структур[24].

Нуклеокапсид С – неглікозильований білок з молекулярною масою 33 кД при електрофорезі в редуруючих умовах. Білок С може спостерігатись у вигляді подвійної полоси з різницею біля 1 кД. Вважається, що це відбувається внаслідок селективного використання двох сайтів ініціації трансляції, позначених 7-ма амінозалишками. При проведенні електрофорезу в нередуруючих умовах білок С спостерігається у вигляді димеру з молекулярно масою біля 66 кД. Білок С специфічно взаємодіє з 40S вірусною РНК та ініціює збірку нуклеокапсида. Капсид вірусу краснухи не має внутрішньої протеазної активності та процес збірки капсомерів залежить від властивостей клітинної мембрани. Вважається, що віріон краснухи несе сигнальний пептид поліпротеїну E1-E2. С-білок також зв'язується рибосомальними субодинамиціями і така функція може бути залучена у контроль транзиції між синтезом білку та збіркою віріону[25].

З розвитком методів молекулярної біології в 1986 році були секвеновані ділянки геному вірусу краснухи, що дозволило використовувати метод полімеразної ланцюгової реакції для виявлення РНК вірусу краснухи в діагностичних цілях. Повний сиквенс генома вірусу краснухи було проведено в 1990 році[7].

Вірус краснухи відносно термолабільний, але більш стійкий, ніж вірус кіру. Він інактивується протягом 30 хвилин при температурі 56°C, протягом 4 хвилин при 70°C та протягом 2 хвилин при 100°C. При звичайному заморожуванні при -20°C вірус краснухи швидко руйнується, але зберігає стабільність при -60°C та нижче, а також при ліофільному висушуванні в присутності стабілізатора. В

присутності білку як стабілізатора вірус краснухи може повторно заморожуватись та розморожуватись без втрати титру вірусу. Розчинники жирів, слабкі кислоти та луги, а також ультрафіолетові промені інактивують вірус краснухи. Вірус також чутливий до широкого спектру дезінфікуючих речовин, його можна інактивувати 1% розчином гіпохлориту натрію, 70% етиловим спиртом або формальдегідом[24].

Вірусна РНК складається з 9762 нуклеотидів. На 5'-кінці РНК знаходиться кеп-група, на 3'-кінці – полі-А послідовність. Синтез та процесинг вірусних білків відбувається через стадію утворення високомолекулярного білка-попередника. Приклади нуклеотидної послідовності вірусу краснухи можна знайти у банку даних EMBL/GenBank під номерами: M15240; M18901; M32735[25]. Для геному вірусу краснухи характерний високий вміст G-C основ (біля 70%).

Краснуха є антропонозним захворюванням. Важлива особливість збудника краснухи - наявність одного серотипу вірусу. Цей факт, встановлений при порівняльному дослідженні штамів з Японії, США, Канади, і підтверджений вітчизняними авторами при вивченні широкого набору вірусів краснухи з СРСР, Бельгії, Франції і США полегшує розробку препаратів діагностичної та профілактичної дії, так як знімає проблему вибору виробничого штаму. Інкубаційний період складає 14-21 день (11-24), віремія розвивається з середини цього періоду і триває в період висипань. Вірус виділяється, в основному, з носоглотки, починаючи з другої половини інкубаційного періоду, в продромальному періоді і перші 4 дні хвороби. Через 4-5 діб від початку висипань в сироватці крові визначаються специфічні антитіла (АТ), які починають вироблятися проти антигенів (АГ) вірусу краснухи з першого дня хвороби. Здатність компонентів віріону викликати імунну відповідь відрізняється. Найбільш імуногенним є Е1, який має як мінімум три антигенних епітопи. В досліджах на волонтерах, імунізованих рекомбінантними вакцинними вірусами,

що містять кожен із трьох структурних білків вірусу краснухи, було виявлено, що виділення протівірусних антитіл відбувається в основному на білок Е1, хоча Е2 також містить принаймні один епітоп, що викликає виділення віруснейтралізуючих антитіл. Всі антитіла, що утворюються у відповідь на інфекцію поділяються на кілька класів, головними з яких для лабораторної діагностики є імуноглобуліни класів IgM і IgG[24].

У вересні 2004 року нараду ВООЗ обговорило стандартизацію номенклатури для опису генетичної характеристики диких вірусів краснухи і затвердив єдиний протокол їх генетичного аналізу. Вірусологічний нагляд є важливою частиною нагляду за краснушною інфекцією і в фазі контролю, і в фазі елімінації краснухи. Основною метою цього нагляду є отримання даних секвенування репрезентативних штамів, ізольованих з кожного спалаху захворювання в фазі контролю інфекції або від кожного ланцюжка передачі вірусу в фазі елімінації. Більшість генетичних досліджень дикого вірусу краснухи проведені на підставі повного або часткового секвенування регіону, що кодує оболончатий білок Е1. Нині різні ділянки (вікна) регіону, що кодує Е1, використовуються для генетичної характеристики вірусу, однак для рутинного молекулярно-епідеміологічного аналізу ВООЗ рекомендує використовувати «вікно» з 739 нуклеотидів - з 8731 по 9469 нуклеотид[7].

3.6. Апаратурна схема виробництва

СПЕЦИФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ

Позиція	Позначення, марка	Найменування	Кількі сть	Мас а, кг	Примітка
1	2	3	4	5	6
ПЗ-1	А1И 020.000	Повітрозабірник, висота труби 10 м, діаметр труби 300 мм	1		Неірж. сталь 12Х18Н10 Т
Ф-5		Фільтр попереднього очищення повітря запиленістю до 10 мг/см ³ . Пилоємність фільтру 200 г/м ² . Ефективність очистки 85%. питома продуктивність 3000 м ³ /м ² год. Цикл роботи до регенерації — 70 год.	3		Збірний
Ф-2, Ф-3, Ф-11	ГОСТ 28544- 90	Фільтр патронний, площа робочої поверхні до 50 м ² , робочий тиск 0,9 МПа, довжина — 2950 мм, діаметр — 2000 мм.	2	500	Неірж. сталь 12Х18Н10 Т
ФВ-2	ЕСТ-4 Duplex	Фільтр вугільний адсорбційний автоматичний.	1		Збірний

		Номінальна продуктивність — 6000 л/год. Робочий діапазон тисків — 2,5-8 бар, витрата води на регенерацію одного фільтру системи — 680- 910 л.			
В-3	ГОСТ 5976-90	Вентилятор. Ефективність до 80%. робочий тиск 250 Па. - Діаметр робочих колес — 125 мм, номінальна потужність 350 кВт.	1	30	Збірний
К-4	DX 012 M1S	Кондиціонер промисловий вертикальної установки. Інверторний компресор. Загальна споживана потужність — 2,12 кВт. Витрати повітря — 2700 м5/год.	1	210	Збірний
Р-1		Реактор-змішувач об'ємом 30 л оснащені перемішуючим пристроєм. Загальна швидкість	5		Неірж. сталь 12Х18Н10 Т

		перемішування 100 об/хв.			
Н-1, Н-4, Н-10	1ОПВ 2500- 4,2	Насос. Подача 2500 м3/год, напір 4,2 м.в.ст. Потужність електродвигуна 45 кВт.	3		Неірж. сталь 12Х18Н10 Т
3-8	ГОСТ-19861- 88	Збірник фільтрату, без сорочки, працює під атмосферним тиском, з нижнім спуском продукту. Місткість 10 м3. Внутрішній діаметр 2200 мм.	1	307 0	Неірж. сталь 12Х18Н10 Т
36-2, 36-3, 36-4, 36-17, 36-19, 36-21, 36-23	ГОСТ-19861- 88	Збірник, працює під атмосферним тиском з нижнім спуском продукту. Місткість 10 м3. Внутрішній діаметр 2200 мм.	3	302 0	Неірж. сталь 12Х18Н10 Т
Ф-9	УF-3016-D250	Фільтр ситчастий фланцевий. Товщина фланцю — 32 мм. Зовнішній діаметр фланцю — 450 мм. Продуктивність 1260 м3/год.	1	158	Чугун GG25, Неірж. сталь 12Х18Н10 Т

Фл 1, фл 2, фл 3, фл 5, фл 7	ГОСТ 1770-74	Флакони мірні. Номінальний об'єм 25 см3. Висота 110 мм.		0,01 5 кг	Медичне скло ГОСТ 19808
T-4, T-6, T-8, T-9, T-10, T-15	ТС-80	Термостат сухоповітряний. Дискретність задання температури 0,1С, об'єм камери — 80 л. Максимальна споживана потужність 0,6 кВт.	6	45	Неірж. сталь 12Х18Н10 Т
У-11	UIP2000hd	Ультразвукова установка. Потужність 48 кВт, швидкість обробки 6 м3/год.	1		Неірж. сталь 12Х18Н10 Т
Ц-3, Ц-4, Ц-12	ОПн-8	Лабораторна центрифуга барабанного типу. Вивантаження осаду через днище. Частота обертання ротора 8000хв-1, частота 50 Гц	1	18	Сплав алюмінієв ий АЛ 2, латунь свинцова ЛС-59-1, латунь Л- 63, Мідь М1
Е-13	Criterion Dodeca Cell	Установка для проведення електрофорезу, до 12	1	4,8	Збірний

		гелів одночасно, товщина геля — 1 мм, об'єм буфера — 6 л,			
Пл-14	MaxiSorp	Планшети 96-лункові, пласке дно.		0,00 5	Полістиро л
Л-16	HyperCool808 0	Промислова ліофільна сушка. об'єм камери — 25 л, максимальна температура до -80С.	1	195	Неірж. сталь 12Х18Н10 Т
М-2, М-18, М-20, М-22, М-24		Мішалка турбінна. Діаметр мішалки 450 мм, висота — 110 мм., крутящий момент — 0,45 кН*м. Швидкість обороту — 300 об/хв.	4	9	Неірж. сталь 12Х18Н10 Т
ПМ-25	ФП-6	Обладнання для розливу препарату у флакони, закупорки пробкою та загвинчування флаконів кришкою.	5		Збірний
ПМ-26	ФП-11	Обладнання для пакування у коробки флаконів з пробкою	5		Збірний
ПМ-27	ФП-13	Обладнання для вкладання та пакування	5		Збірний

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		42

		виробів у коробки (пачки)			
--	--	------------------------------	--	--	--

3.7. Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Сировина, що використовується на виробництві, поділяється на основну, допоміжну, та матеріали, до яких належать фільтруючі матеріали, флакони, кришки тощо. Характеристика сировини та матеріалів, що використовуються на виробництві, наведені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Характеристика сировини та матеріалів

Найменування	Категорія і номер НТД	Сорт, артикул тощо	Показники НТД обов'язкові для перевірки	Функціональне призначення
1	2	3	4	5
<u>Основна сировина</u>				
Середовище DMEM-PS	ISO13485	Порошок	Стерильність співвідношення компонентів	Поживне середовище
ТСБх10 (трисольовий буфер)	ГОСТ 9225	Рідина прозора	Співвідношення компонентів	Як складова для приготування казеїну, р-ну для

				розведення сироваток
Вода очищена	СТ-Н МОЗУ 42- 3.7:2013 ГОСТ 32220- 2013	Вода очищена «in bulk»	Кислотність, лужність, важкі метали тощо.	Компонент при приготуван ні ТСБх10, казеїну, розчину для розведення сироваток тощо
Карбонатно- бікарбонатний буфер	Еко- Сервіс (В-60401)	Прозора рідина	Співвідноше ння компонентів	Як складова концентрат у блокуючог о розчину
Тритон Х-100	(EU) No. 1907/2006	Світла рідина	Токсичність, співвідноше ння компонентів стабільність, реакційна здатність	Як складова розчину для розведення сироваток
Тимерозал (мертіюлат)	НOMEP CAS: 900 5-65-5	Білий мікрокрис талічний порошок	Вміст ртуті, домішки	Як складова розчину для розведення сироваток

Трис-оксиметиламіно-метан	Helicon кат. № Н-1702	Біло-жовтий кристалічний порошок	Важкі метали, вміст води	Як складова розчину для стабілізації кон'югату
Натрію хлорид	ГОСТ 4233-77	Безколірні кристали	Домішки	Як складова розчину для стабілізації кон'югату та розчину для розведення кон'югату
Гліцерин	ICN (США) кат. № 800689	Біло-жовта рідина	Домішки, важкі метали	Як складова розчину для стабілізації кон'югату
Гентаміцин сульфат	Sigma, кат. № G8648-15MG	Безколірна прозора рідина	Концентрація гентаміцину	Як складова розчину для стабілізації кон'югату
Натрію азид	ГОСТ 84-1420-77	Безколірні кристали	Домішки	Як складова розчину для стабілізації кон'югату, розчину для розведення кон'югату

Трис-НСІ	ТУ 9398-036-05595541-2011	Прозора безколірна рідина	Концентрація та співвідношення інгредієнтів	Як складова розчину для розведення кон'югату
Альбумін	ГОСТ 33956-2016	Пастоподібна	Консистенція Колір Запах	Як складова розчину для розведення кон'югату
Твін-20	ICN (США), кат.№ 194724	Жовто-зелена в'язка рідина	Токсичність стабільність	Як складова розчину для розведення кон'югату
Диетилентриамінпента оцтова кислота	ТУ 6-09-07-1673-88	Білий кристалічний порошок	Концентрація діючої речовини	Як складова розчину для розведення кон'югату
Фарбуючий розчин		розчин	Чутливість Специфічність	Для приготування індикаторного розчину
Соляна кислота	ГОСТ 3118-77, «ХЧ»	Рідина прозора	Концентрація розчину	Для приготування стоп-реагенту

Натрій фосфорно-кислий 1-заміщений 2-водний	ICN кат.№195 501 хч	Безколірні кристали	Співвідношення компонентів , домішки	Як складова концентрату розчину для промивання
Натрій двозаміщений 12-водний	ГОСТ 4172-76	Прозорі кристали	Співвідношення компонентів домішки	Як складова концентрату розчину для промивання
<u>Допоміжна сировина</u>				
Миючий розчин	ГОСТ 58393-2019	Концентрований розчин	Концентрація миючого засобу	Для допоміжних процесів миття обладнання приміщень тощо.
Хлорамін Б	ГОСТ 14193-78	Кристалічний порошок	Концентрація хлораміну Б в розчині	Для допоміжних процесів дезинфекції обладнання приміщень тощо.

Хлорне вапно	ГОСТ 1692-85	Порошок білого кольору	Концентрація хлорного вапна у розчині	Для допоміжних процесів дезинфекції обладнання приміщень тощо.
Етиловий спирт	ДСТУ 4221:2003	Прозора рідина	Концентрація спирту	Для допоміжних процесів дезинфекції обладнання
Перекис водню	ГОСТ 177-88, медич.	Прозора рідина	Концентрація перекису	Для допоміжних процесів дезинфекції обладнання приміщень тощо.
Вода знесолена	ДСТУ ISO 3696:2003	Чиста безкольорова рідина	pH, вимоги згідно ISO 3696	В допоміжних та основних технологічних процесах
Сухе знежирене молоко	ГОСТ 33629- 2015	Однорідний мілкий порошок		Як складова приготування казеїну

Хлороформ	ГОСТ 20015-88	Прозора безколірна рідина	Токсичність, домішки	Як складова приготуван ня казеїну, КБР
Пеніцилін G	Sigma (США)	Порошок білого кольору	Вміст бензилпеніц иліну	Як компонент поживного середовища
Трипсин		Ліофілізат	Вміст трипсину	Для промиванн я моношару
Акриламід	Helicon кат. № Н- 0104	Кристалічни й білий	Токсичність	Для проведення електрофор езу
ФСБ (фосфатно- сольовий буфер)	ГОСТ 4919- 2.2016	Буферний розчин	Співвідноше ння компонентів	Для відмивання планшетів
<u>Матеріали</u>				
Флакони	ГОСТ 10781-64	Безколірне хімічно та термічно стійке скло	Розміри та радіуси заокругленн я вінчиків, хімічна та термічна стійкість	Для наповнення готовою продукцією

Кришки	ГОСТ 51314-99	Поліпропілен марок 21060-16 21060-30	Розміри ковпачків, стійкість, герметичність	Для запаювання наповнених флаконів
Вторинне пакування	ISO 21067:2007	Картон	Захисна здатність від механічних пошкоджень	Для упаковки флаконів у цілісний набір тест- систему
Фільтри паперові	ГОСТ 12026-76	Целюлоза сульфатна прегідролізна	Фільтруюча та роздільна здатність	Фільтрування розчинів на різних етапах виробництва

3.8. Опис технологічного процесу

ДР 1 Санітарна підготовка виробництва

Санітарна підготовка виробництва належить до робіт підготовчого характеру, та включає в себе такі роботи, як: підготовка персоналу, що можуть стати джерелом контамінації; проходження персоналом усіх необхідних навчань та контролю отриманих знань; підготовка миючих та дезинфікуючих розчинів, підготовка приміщень, підготовка комунікацій, обладнання тощо[10].

ДР 1.1 Підготовка персоналу

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		50

До стадії підготовки персоналу належить навчання персоналу усім тонкощам та особливостям проведення технологічного процесу, та періодична перевірка отриманих знань[7]. Також частиною з підготовки персоналу є підготовка як можливого джерела контамінації, тобто підготовка відповідного одягу, засобів індивідуального захисту, особливо при роботі з небезпечними реактивами, речовинами тощо.

ДР 1.1.1 Навчання персоналу та періодична перевірка знань

Одним із ключових пунктів при підготовці персоналу до проведення виробничого процесу є набуття ними відповідного кваліфікаційного рівня. Проведення навчань та періодична перевірка знань є невід’ємною складовою організаційного процесу[4].

ДР 1.1.2 Забезпечення належного санітарного стану персоналу

Дана стадія включає в себе санітарну обробку робітника перед роботою у чистих зонах для уникнення контамінації, а також забезпечення персоналу відповідним спецодягом, що пройшов процедуру прання, сушіння та стерилізації.

ДР 1.2 Підготовка дезинфікуючих і миючих розчинів

Для обробки обладнання, приміщень, комунікацій та всього, що може стати потенційним джерелом контамінації під час виробництва, перевагу надають відносно доступним та водночас дієвим засобам для миття та дезинфекції[1]. До таких засобів належать, наприклад, розчин хлорного вапна (2-10%), розчин хлораміну Б (1-5%), розчин каустичної соди (40%) – може використовуватись для обробки комунікацій, оскільки володіє властивостями детергенту.

ДР 1.2.1 Приготування розчину миючого засобу

У якості миючого засобу може використовуватись «Біолот». Для використання розчину миючого засобу ручним прибиранням на 5 мл концентрату потрібно 995 мл води водопровідної[10].

ДР 1.2.2 Приготування розчину хлораміну Б 0.3%

Хлорамін Б – бензосульфохлорамід натрію – білий кристалічний порошок, розчинний у воді, зазвичай у пропорції 1:20, містить 25-29% активного хлору.

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		51

Для обробки різних приміщень, комунікацій, обладнання використовують водний розчин хлораміну Б (0,3-3%). Водний розчин хлораміну Б не втрачає активного хлору протягом 15 діб, тому цей миючий засіб можна приготувати заздалегідь[7]. Однак при роботі з хлораміном слід бути особливо обережним та користуватись засобами індивідуального захисту, оскільки він може чинити подразнювальну дію на слизові оболонки дихальних шляхів при потраплянні, та знебарвлювати тканину. Тому при виборі засобу для дезінфекції слід враховувати не лише антисептичні властивості і спектр дії, а і можливий токсичний вплив на організм людини[9].

ДР 1.2.3 Приготування водного розчину хлорного вапна 2%

Хлорне вапно – за властивостями білий порошок з різким специфічним запахом. Згідно ГОСТ 1692-58 хлорне вапно марок А і Б містить 35% активного хлору. Для приготування 2% розчину хлорного вапна необхідно 150 грамів порошку хлорного вапна та 10 літрів води[10].

ДР 1.2.4 Приготування розчину етилового спирту 70%

Для приготування 70% розчину етилового спирту з концентрату 95% потрібно змішати 737 мл 95% розчину спирту з 288 мл води.

ДР 1.2.5 Приготування розчину перекису водню 6%

Для приготування 6% розчину перекису водню необхідно 50 грам порошку перекису водню та 7.5 л води.

ДР 1.3 Підготовка виробничих приміщень

Підготовка виробничих приміщень включає прибирання підлоги, поверхонь обладнання та трубопроводів, що може проводитись водним розчином хлораміну Б 0,3-3%. Для боротьби зі сторонньою мікрофлорою постійно мають проводитись профілактичні заходи. Для цього, періодично, підлоги, стіни, обладнання миють розчином хлорного вапна 1-2%[11].

ДР 1.3.1 Щоденне прибирання

Щоденне прибирання проводиться щодня у певний визначений час згідно складеного графіку миючими засобами та дезінфікуючими розчинами.

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		52

Щоденному прибиранню підлягають підлоги, ручки та нижні частини дверей. При щоденному прибиранні з дільниці слід прибрати як готову продукцію, так і сировину, матеріали, напівпродукцію. Відпрацьовані розчини та вода направляються на знешкодження до ЗВ 14.

ДР 1.3.2 Генеральне прибирання

Генеральне прибирання здійснюється один раз на місяць або при виявленні сторонньої контамінації, що ставить під загрозу стерильність всього виробничого процесу. Миючими та дезинфікуючими розчинами обробляють лабораторні приміщення: стіни, підлоги, вікна, двері, усі виробничі поверхні. Для знезараження повітря вмикають бактерицидні лампи[4].

Усі відпрацьовані розчини направляються на знешкодження до ЗВ 14.

ДР 1.4 Підготовка спецодягу

ДР 1.4.1 Прання одягу

Спеціалізований одяг подається на прання разом із миючими засобами. Відпрацьовані миючі розчини подаються на знешкодження до ЗВ 14[10].

ДР 1.4.2 Ополіскування одягу

Одяг полоскають водою знесоленою до повного очищення від миючих засобів. Відпрацьована вода подається на знешкодження до ЗВ 14.

ДР 1.4.3 Сушіння одягу

Після ополіскування спецодяг сушать водяною парою.

ДР 1.4.4 Стерилізація одягу

Висушений одяг піддають стерилізації водяною парою при температурі 120°C, тиску 0,1 МПа протягом 45 хв.

ДР 1.4.5 Відвантаження стерильного одягу

Стерильний складений одяг вивантажується у спеціально відведені місця для зберігання.

ДР 1.4.6 Зберігання стерильного одягу

Стерильний складений одяг зберігається у спеціальних місцях до моменту потреби використання.

ДР 1.5 Підготовка обладнання та комунікацій

Підготовка обладнання та комунікацій є важливою складовою санітарної підготовки виробництва та направлена на досягнення та підтримку відповідного рівня чистоти та асептичності[11].

ДР 1.5.1 Мийка та дезинфекція

Спочатку обладнання миють водою протягом кількох хвилин, далі продовжують миття з розчином лугу 1% протягом 10 хвилин за температури 40°C. Усі миючі розчини та вода потрапляють після використання на нейтралізацію до ЗВ 14.

ДР 1.5.2 Ополіскування

Ополіскування проводять знесолею водою, яка після використання направляється на знешкодження до ЗВ 14.

ДР 1.5.3 Стерилізація обладнання

Стерилізація є невід'ємною частиною підготовки обладнання. Застосовуються різні способи стерилізації, але стороння мікрофлора має бути видалена повністю. Надійним способом нейтралізації є деструкція, що призводить до повної втрати життєздатності сторонньої мікрофлори. Основним методом стерилізації обладнання є обробка обладнання та комунікацій гострою парою, яка безпосередньо контактує з обладнанням за температури 110°C, за тиску 0,2 МПа протягом 1,5 год з подальшим охолодженням протягом 3,5 год. Пара подається всередину апаратів, пригеглі комунікації, сорочку обладнання. Також стерилізують фільтри тонкого очищення повітря та повітряні комунікації. Стерилізацію фільтрів проводять 1 годину під тиском 0,12-0,12 МПа. Пара для стерилізації має бути засиченою та сухою. Конденсат направляють на знешкодження до ЗВ 14[10].

ДР 2. Підготовка повітря

«Чисті» виробничі приміщення повинні мати ефективну систему приточної та витяжної вентиляції з контролюючим повітряний потік обладнанням та приладами для вимірювання температури, вологості, ефективності фільтрації та

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		54

перепаду тиску на фільтрах. Основними джерелами забруднення повітря є: персонал, обладнання, технологічний процес, частинки, що виділяються у повітря та утворюють аерозоль з твердих частинок, або туман з рідких. Для видалення частинок, що утворюють аерозолі або тумани, призначена система багатоступінчатої фільтрації атмосферного повітря[21].

ДР 2.1 Підготовка вентиляційного повітря

ДР 2.1.1 Забір повітря

Спочатку відбувається забір атмосферного повітря з температурою 20°C та вологістю 60-90%.

ДР 2.1.2 Механічна очистка повітря

На фільтрі грубої очистки з діаметром пор 5-10 мкм повітря попередньо очищують від механічних частинок. Фільтрувальна тканина після цього направляється до відділу знешкодження відходів.

ДР 2.1.3 Нагнітання повітря

Нагнітання повітря за тиску 0,2 МПа.

ДР 2.1.4 Кондиціонування та стабілізація параметрів повітря

Кондиціонування та стабілізація повітря водяною парою при 20-25°C та вологістю 40-60%. Рідкі відходи подаються на знешкодження до ЗВ 14[15].

ДР 2.1.5 Очищення повітря

На останніх етапах очищення на фільтрі тонкого очищення з діаметром 1,5 мкм. Таке повітря може бути направлено у приміщення класу D. Фільтрувальний матеріал подають на знешкодження до ЗВ 14.

ДР 2.1.6 Стерилізація повітря

Стерилізація повітря та фільтрування через матеріал з діаметром пор 0,5 мкм. Повітря після стерилізації та очищення направляється до приміщень класу C. Фільтрувальний матеріал подають на знешкодження до ЗВ 14[10].

ДР 3. Підготовка знесоленої води

ДР 3.1 Забір води

Забір води водопровідної проводять за допомогою насосів, звідки вона одразу подається у фільтрувальну систему.

ДР 3.2 Фільтрування води

Далі вода потрапляє у фільтри з діаметром пор 5-10 мкм, де очищується від грубих механічних домішок, важких металів тощо. Ефективність очищення становить до 80%[11].

ДР 3.3 Пом'якшення води

Пом'якшення води необхідно проводити за допомогою промислових систем водопідготовки, адже солі, що наявні у водопровідній воді можуть виводити з ладу теплообмінне обладнання і трубопроводи. Навіть мінімальне відкладення солей на різних деталях підвищує показники споживання енергії та зменшує коефіцієнт теплопередачі обладнання. Перш за все іде мова про солі кальцію та магнію, що надають воді тієї самої жорсткості[13].

ДР 3.4 Очищення води зворотнім осмосом

У фільтрах системи зворотнього осмосу є змінні картриджі механічного очищення, що виготовляються з поліпропіленового волокна з діаметром 1-2 мкм. Фільтр також містить мембранний модуль, що виготовлений з синтетичного волокна, з порами розміром 0.0001 мкм. Процес проводять за температури 20°C та очищена таким чином вода направляється у виробництво. Фільтрувальні матеріали подають на знешкодження до ЗВ 14[10].

ДР 4. Підготовка допоміжних та робочих розчинів

ДР 4.1 Приготування тріссольового буферу (ТСБх10)

Готують 10-кратний концентрату Тріс-сольового буфера (ТСБх10), для чого наважки трис-(оксиметил)-амінометана - 24,2 г і натрію хлориду - 234 г розчиняють в 800 мл очищеної води 1-ої категорії при постійному перемішуванні на магнітній мішалці. Перевіряють рН розчину, що має становити $7,5 \pm 0,1$. При необхідності рН коригують за допомогою концентрованої соляної кислоти. Потім додають 0,1 г тимерозала (мертіюлята), після розчинення обережно

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		56

вливають 10,0 мл Твін- 20. Доводять об'єм розчину до 1000 мл очищеною водою 1-ої категорії[9].

ДР 4.1.1 Фільтрування розчину

Розчин фільтрують через обеззолений фільтр або фільтр з фільтрувального паперу. Розчин направляють до ТП 10.1 як складову для приготування розчину для розведення сироваток.

ДР 4.2. Приготування казеїну

ДР 4.2.1. Змішування компонентів на магнітній мішалці

Готують казеїн (10%-го розчину сухого знежиреного молока), для чого в колбу відміряють за допомогою мірного циліндра 90 мл ТСБх10, потім додають 810 мл очищеної води 1-ої категорії. Перемішують на магнітній мішалці 15-20 хв. До отриманого розчину додавали 100 г сухого знежиреного молока. Ретельно перемішують на магнітній мішалці з підігрівом до повного розчинення сухого молока протягом 20-24 год при температурі 28-42°C.

ДР 4.2.2. Додавання хлороформу та перемішування

Додають 200 мл хлороформу. Перемішують на магнітній мішалці з підігрівом протягом 20-24 годин при температурі 56-70°C.

ДР 4.2.3. Центрифугування отриманого розчину

Отриманий розчин центрифугують при 8000 об/хв і температурі $8 \pm 2^\circ\text{C}$ протягом 1 години. Осад видаляють. Розчин направляють до ТП 10.1 як складову для приготування розчину для розведення сироваток.

ДР 4.3. Приготування концентрату блокуючого розчину (КБР)

ДР. 4.3.1. Перемішування компонентів на магнітній мішалці

Обробляють концентрат блокуючого розчину (КБР), для чого в колбу відміряють 1000 мл концентрату блокуючого розчину (КБР) потім додають 100 мл хлороформу. Перемішують на магнітній мішалці протягом 22-26 годин при температурі 18-25°C.

ДР 4.3.2. Центрифугування розчину

						Арк.
						57
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Отриманий розчин центрифугують при 8000об/хв і температурі 6-10°C протягом 1 години. Осад видаляють. Розчин направляють до ТП 10.1 як складову для приготування розчину для розведення сироваток[10].

ДР 4.4. Приготування розчину для стабілізації кон'югату

ДР 4.4.1. Перемішування компонентів на магнітній мішалці

Готують розчин для стабілізації кон'югату, для чого в колбу відміряють 400 мл очищеної води 1-ї категорії. Наважки трис-(оксиметил)-амінометану – 2,4 г та натрію хлориду – 44 г вносять у колбу, розчиняють при постійному перемішуванні на магнітній мішалці, доливають до 500 мл та перемішують. Перевіряють рН розчину, що має становити $7,4 \pm 0,1$. При необхідності коригують рН, доливаючи краплями концентровану соляну кислоту[1].

ДР 4.4.2. Додавання гліцерину та консервантів

Отриманий розчин змішують 1:1 з гліцерином. Додають консерванти: гентаміцину сульфат – 0,5 г та натрію азид – 0,5 г.

ДР 5. Приготування середовища DMEM

Середовище Ігла в модифікації Дульбекко (DMEM): з додаванням 4500 мл/л D-глюкози (з високим вмістом глюкози), з додаванням L-глутаміну, без пірувату натрію[12].

ДР 5.1. Дозування компонентів DMEM

До середовища додають 10000 од/мл пеніциліну G в 0.85% фізіологічному розчині.

ТП 6. Підготовка клітин Vero/SLAM

Як вірусний антиген в розробленій тест-системі були використані препарати вірусу краснухи штаму HPV-77, продукowanego в культурі клітин Vero.

В даний час в лабораторній мережі BOOЗ рекомендується застосовувати клітинну лінію Vero/SLAM для виділення вірусів кору та краснухи. Vero/SLAM - клітини лінії Vero, модифіковані шляхом трансфекції плазмідною, що кодує ген людського білка SLAM (сигнальної лімфоцит-активуючої молекули)[11].

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		58

Клітинна лінія Vero/SLAM була розроблена доктором Юсуке Янагі з Університету Куїші, Кукуйока, Японія. Доктор Янагі люб'язно погодився передати цю клітинну лінію для використання в лабораторній мережі BOOЗ на наступних умовах:

- Клітинна лінія Vero/SLAM може використовуватися тільки для лабораторної діагностики кору і краснухи шляхом виділення вірусу і/або для вивчення штамів вірусів кору або краснухи для цілей молекулярної епідеміології;
- Клітинна лінія не може використовуватися в комерційних цілях;
- Клітинна лінія Vero/SLAM не може бути передана в лабораторії, що не входять в лабораторну мережу BOOЗ, без спеціального дозволу доктора Янагі і BOOЗ.
- Будь-які публікації робіт, виконаних з використанням клітинної лінії Vero/SLAM, повинні мати посилання на оригінальну публікацію[16].

У роботі використовується моношар клітин Vero/SLAM, що попередньо був підготовлений для подальшого зараження вірусом краснухи.

ТП 6.1. Промивання моношару розчином трипсину

У флаконах об'ємом 25 см³: промивають одноразово моношар клітин 5 мл підігрітого розчину трипсину протягом 30 сек – 1 хв. Рідкі відходи подаються на знешкодження до ЗВ 14[10].

ТП 6.2. Видалення промивного розчину та повторне промивання

Видаляють промивний розчин, виливши його в розчин гіпохлориту. Після цього додають 5 мл підігрітого розчину трипсину та інкубують флакон протягом 4-5 хвилин на робочому столі[12]. Видаляють велику частину трипсину, залишивши у флаконі трохи рідини (приблизно 1 мл), щоб підтримувати моношар клітин вологим. Рідкі відходи подаються на знешкодження до ЗВ 14.

ТП 6.3. Інкубація флаконів у термостаті

Далі флакони поміщають в термостат при 37°C приблизно на 3-4 хв. Вміст флаконів необхідно переглядати кожні декілька хвилин, щоб перевірити чи відбувається відділення клітин. Коли клітини відділились, потрібно постукати флаконом по долоні, щоб струсити клітини, що залишились. Пропіпетувати

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		59

суспензію кілька разів за допомогою піпетки об'ємом 1-2 мл, щоб розбити можливі скупчення клітин. Рідкі відходи подаються на знешкодження до ЗВ 14[10].

ТП 6.4. Ресуспендування клітин у середовищі DMEM-PS

Далі клітини ресуспендують у 5 мл DMEM-PS з додаванням 10% ETC[2]. Рідкі відходи подаються на знешкодження до ЗВ 14.

ТП 6.5. Інкубація отриманої суспензії клітин

Отриману суспензію інкубують 24 години при 35°C. Для флаконів 25 см³ загальний об'єм середовища становить 10 мл/флакон[5].

Клітини необхідно пересівати не рідше одного разу в тиждень. Щоб попередити дуже активний ріст клітин, можна змінити середовище росту на середовище, що містить 2% ETC та підтримувати клітини протягом кількох днів.

ТП 7. Зараження клітин Vero/SLAM вірусом краснухи

ТП 7.1. Видалення ростового середовища

Зараження клітин Vero/SLAM для виділення вірусу краснухи відбувається в кілька етапів. Для інокуляції необхідно підготувати 25 см² флакони для культур клітин з 85-90% клітинним моношаром. При зараженні культури у флаконі площею 25 см² (= 1-й пасаж вірусу), видалити ростове середовище, внести 2 мл ФСБ з 1% ETC і 0,5-1мл зразка. В якості зразку використовують препарат вірусу краснухи штаму HPV-77[10].

ТП 7.2. Інкубація суспензії

Інкубувати 1 годину при 35°C. Після закінчення години видалити вміст флакона і додати 5 мл середовища DMEM-PS з 5% ETC. Після інкубації рідкий вміст флакону видаляють та направляють на знешкодження до ЗВ 14[19].

ТП 7.3. Інкубація суспензії першого пасажу

Інкубувати клітини протягом 7 днів при 35°C. Щодня переглядати клітини і знищувати всі флакони, де виявлені ознаки контамінації (помутніння, жовтий колір середовища, велика кількість плаваючих клітин, цвіль). ЦПЕ вірусу

краснухи (округлення і відділення деяких клітин) в більшості випадків не спостерігається[14].

ТП 7.4. Інкубація суспензії другого пасажу

На 7-ий день після зараження відібрати 1 мл середовища. Перенести в свіжий 25 см² флакон з клітинами Vero/SLAM також, як це робилося на етапі зараження. Це буде другий пасаж вірусу краснухи. Крім цього, потрібно відібрати 1 мл середовища з флакона першого пасажу і зберігати в пробірці для заморожування при -70°C. Після 7 днів інкубації другого пасажу вірусу відібрати 1 мл середовища з флакона з пасажем №2 в пробірку для заморожування і зберігати при -70°C[10].

ТП 7.5. Обробка ультразвуком

Вміст флакону після цього піддають розморожуванню, зливають вміст у стерильну центрифужну пробірку та обробляють ультразвуком протягом 2 хвилин[11].

ТП 7.6. Центрифугування суспензії

Центрифугують вірусмісну рідину при 8000 об/хв протягом 30 хв, при 4±1°C. Готову вірусмісну рідину – лізат, до моменту використання потрібно зберігати при -70°C[10].

ТП 8. Електрофорез в ПААГ

Для оцінки ступеня гомогенності препаратів антигену вірусу краснухи був використаний метод електрофорезу в поліакриламідному гелі з Леммлі. Для цього використовували двофазний гель з вмістом акриламіду в концентруючому гелі 8%, в розділяючому гелі - 11%. Електрофорез проводили при постійній напрузі 110 В протягом 70 хв. Фарбування білкових смуг проводили за допомогою розчину Кумассі G-250[4]. Для контролю процесу поділу білків і інтерпретації отриманої картини електрофорезу використовувався пофарбований білковий маркер фірми Fermentas (Литва). Електрофоретичний аналіз антигенного складу лізату вірусу краснухи показав наявність у ньому всіх основних високоспецифічних антигенів: димера поверхневих глікопротеїнів E1

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		61

та E2 (молекулярна маса 96-98 кДа), поверхневого глікопротеїну E1 (58кДа), поверхневого глікопротеїну E2 (42 кДа) та мономера капсидного білку С (33 кДа)[8].

Для вимірювання концентрації білка в препаратах антигену вірусу краснухи була реалізована модифікація оригінального методу. Як реакційна ємність використовувалися лунки планшета для імунологічних реакцій. Концентрація білку має становити від 0,2 – 0,9 мг/мл[10].

ТП 9. Сорбція антигену в твердій фазі

Для іммобілізації антигену на твердій фазі використовувався метод пасивної адсорбції, для цього були приготовлені розведення антигену вірусу краснухи в 0,01 М PBS рН 7,0 і карбонатно-бікарбонатному буфері рН 9,5 (КББ)[10].

Найкраща дискримінація позитивного і негативного зразка було отримано в КББ рН 9,5 при концентрації антигену вірусу краснухи 0,5 мкг/мл і використанні високосорбційних планшетів Nunc maxisorp (Данія). Інкубація проводиться при температурі 4°C протягом 18 год[7].

ТП 9.1. Внесення антигену в лунки планшетів

Сорбцію антигену вірусу краснухи на твердій фазі проводять наступним чином: для початку в лунки 96-ямкового планшета вносять по 100 мкл розчину антигену в досліджуваних концентраціях[11].

ТП 9.2. Інкубація планшетів

Накривають планшети кришкою і інкубують протягом 18 годин при температурі 4°C[1].

ТП 9.3. Відмивання планшетів

Далі планшети відмивають 1 раз фосфатно-сольовим буферним розчином з твін-20 (ФСБ-Т) при рН 7.4, видаляють залишки вологи з лунок постукуванням по складеному в кілька шарів фільтрувальному паперу. Для заповнення решти місць зв'язування на твердій фазі в лунки планшета вносять по 200 мкл трис-блокуючого розчину рН 7,2-7,3[10].

ТП 9.4. Інкубація планшетів

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		62

Планшети інкубують протягом 3 годин при кімнатній температурі 20-25°C та рН 7.2-7.3.

ТП 9.5. Ліофільна сушка планшетів

Тріс-блокуючий розчин видаляють з лунок і планшет сушать в апараті ліофільної сушки «Christ» при рівні вакууму 0,1 мілібар і температурі холодильника мінус 50°C протягом 3 годин. Після закінчення сушіння імуносорбент герметично запаюють в пакети з алюмінієвої фольги в атмосфері очищеного азоту. Дана технологія дозволяє отримувати імуносорбент, що зберігає свою активність в ІФА протягом 2-х років[13].

ТП 10. Приготування інших компонентів тест-систем

ТП 10.1. Приготування розчину для розведення сироваток

У колбу відміряють 68,5 мл ТСБх10, 616,5 мл очищеної води 1-ої категорії, 100 мл КБР, 200 мл 10%-го розчину казеїну, 5 мл Тритону Х-100.

ТП 10.1.1. Перемішування на магнітній мішалці

Ретельно перемішують за допомогою магнітної мішалки. Додають в розчин 0,1 г тимерозалу і ретельно перемішують на магнітній мішалці. Розчини направляють на пакування у флакони по 1 мл[10].

ТП 10.2. Приготування концентрату кон'югату

Готують розчин концентрату кон'югату, для чого у флакон з ліофільно висушеним концентратом кон'югату додають 1 мл води очищеної (2-го ступеню очищення) та перемішують. У флакон із темного скла відміряють 98,3 мл розчину для стабілізації кон'югату та додають 1,7 мл розчину концентрату кон'югату. Отриманий розчин кон'югату ретельно перемішують на магнітній мішалці.

У якості кон'югату використовують – очищені мишачі моноклональні антитіла, специфічні до IgG людини (IgG2b), кон'юговані з пероксидазою хрому. Антитіла закупають в українського виробника, компанії «ДіапрофМед»[8].

Каталожний номер: BCB-0003

Назва: МКАТ153Н11-HRP

Ізотип: IgG2b

						Арк.
						63
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Клон: 153Н11

ТП 10.3. Приготування розчину для розведення кон'югату

Для приготування розчину для розведення кон'югату необхідно: 0,05 М трис-НСІ, рН – 7,75; 0,87% хлориду натрію, 0,5 % альбуміну, 0,05 азиду натрію, 0,01% ТВІН-20, 0,0008% диетилентриамінпентаоцтової кислоти. Всі складові перемішують, контролюючи рН[2].

ТП 10.4. Приготування концентрату розчину промивання (15х)

Для приготування 15-х концентрату розчину промивання з рН=6.4 необхідно: 2,5 г - натрія фосфорнокислого 1-заміщеного 2-водного; 14,37 г - натрія 2-заміщеного 12-водного; 130 г - хлористого натрію, 2,8 г – хлористого калію; 0,5 г – натрію азиду та до 1 л води очищеної[6].

ТП 10.5. Приготування індикаторного розчину

Для індикації реакції використовують субстрат - фарбуючий розчин фірми «Кем-Еп-Тес», Данія, що містить 5-бром-1-хлор-3-індолілфосфат[10].

ТП 10.6. Приготування стоп-реагенту

В якості стоп-реагенту використовують 0,5М розчин соляної кислоти[19].

ТП 10.7. Приготування позитивного та негативного контролю

Контрольні позитивні зразки готують з сироваток хворих зі встановленим діагнозом, отриманих з лікувально-профілактичних установ. Контрольні негативні зразки готують з сироваток крові здорових донорів, отриманих із станцій переливання крові. Сироватки перевіряють на наявність HBsAg та антитіл до вірусів імунodefіциту людини та гепатиту С, проводять їх стерилізуючу фільтрацію, після чого за допомогою комерційних тест-систем в сироватках крові визначають наявність та титр видоспецифічних антитіл до збудника, готують необхідні розведення стабілізуючим буферним розчином та контрольні зразки в стерильних умовах розливають в стерильні флакони.[1] В даному випадку для оптимізації виробництва, позитивні та негативні зразки у готовому вигляді з необхідними концентраціями отримують шляхом закупівлі.[4]

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

При виборі характеристик позитивних контрольних зразків необхідно було, перш за все, виявити наявність та характер залежності інтенсивності кольорової реакції в лунках з дослідними зразками, тобто оптичної густини відповідної реакційної суміші від вмісту в них виявляємих антитіл. Для виявлення характеру залежності оптичної густини зразку від вмісту в них IgG до збудника вірусу краснухи на вибір були представлені сироватки з концентрацією вказаних антитіл в діапазоні від 10 МЕ/мл до 200 МЕ/мл. Ці діапазони були використані при виборі заданих концентрацій позитивних контрольних зразків, а відповідне значення оптичної густини – як критерії обліку результатів ІФА. Для розробки даної тест-системи було обрано контрольний позитивний зразок з концентрацією антитіл 10 МЕ/мл[10].

ТП 11. Контроль якості готової продукції

В процесі розробки тест-систем було виготовлено по 3 експериментально-виробничі серії. Кожні 3 місяці проводиться контроль змін активності тест-системи в процесі зберігання. В якості внутрішнього контролю використовувалися сироватки робочої панелі. Зразки сироваток з різним вмістом IgG до вірусу краснухи і зразки, серонегативні до вірусу краснухи були ліофільно висушені в скляних флаконах в об'ємі 0,5 мл. За результатами дослідження стабільності основних компонентів набору термін придатності ІФТС має складати не менше 1 року[22].

Потрібно забезпечити такі умови, за яких усі реагенти будуть зберігатись у необхідних специфічних для них умовах, що вони не контаміновані та не сплив їх строк придатності. Саме тому всі реагенти завжди необхідно підписувати, відмічаючи строк їх приготування/розведення. В процесі проведення випробування дотримуйтесь стабільного часу додавання реагентів та зберігайте один і той самий порядок роботи з планшетами на всіх етапах тестування. Необхідно регулярно використовувати зразки з відомою оптичною густиною для внутрішнього контролю якості, та декілька зразків з кожної партії піддавати перевірці з порівнянням з відомими значеннями оптичної густини[24].

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		65

Повторних циклів заморожування слід уникати, особливо тих зразків, які застосовують для контролю якості. Якщо контрольні зразки зберігаються в замороженому стані, то їх необхідно розділити на одноразові порції[3].

Для концентрованих розчинів реагентів тест-систем ознаками непридатності є помутніння, зміна кольору та поява нальоту. Відхилення, допустимі у масі інгредієнтів у концентрованих розчинах: при вмісті речовини до 20% включно – не більше $\pm 2\%$, а при вмісті речовини понад 20% - не більше $\pm 1\%$ зазначеного відсотка[11].

Готові тест-системи перевіряють за трьома показниками: чутливість, специфічність, відтворюваність.

Чутливість оцінюють по відсотку позитивних реакцій при дослідженні зразків сироваток хворих краснухою та пацієнтів, вакцинованих проти краснухи.

Специфічність оцінюють по відсотку негативних реакцій при дослідженні сироваток здорових людей та хворих на інші захворювання.

Відтворюваність оцінюють за величиною коефіцієнта варіації оптичної густини при дослідженні сироваток здорових людей та хворих на інші хвороби[14].

ПМВ 12. Розлив отриманих складових у флакони

Упаковка повинна бути хорошої якості і досить міцною, щоб витримувати несприятливі впливи, що виникають при транспортуванні, включаючи переміщення між різними транспортними засобами та перевезення зі складу, переміщення з платформи або з контейнера для подальшого ручного або механічного сортування. Упаковка повинна бути зроблена і запакована таким чином, щоб запобігти будь-яким втратам вмісту, які можуть бути викликані звичайними умовами транспортування, такими як вібрація, перепади температури, вологості або тиску[10].

ПМВ 13. Фасування складових тест-системи у вторинне пакування

Первинна упаковка повинна бути поміщена у вторинну упаковку таким чином, щоб в звичайних умовах транспортування вона не могла зламатися або

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		66

тріснути, і вміст не міг витекти у вторинну упаковку. Другий контейнер повинен бути закріплений в зовнішньому контейнері пружним прокладним матеріалом. Ніяке витікання вмісту не повинно порушувати цілісність прокладки і зовнішнього контейнера[11].

Для транспортування на зовнішній поверхні зовнішнього контейнера слід помістити маркування, показано на рис. 3.2. Маркування повинне бути контрастне по відношенню до упаковки кольору, чітке і добре помітне. Товщина ліній повинна бути не менше 2 мм, літери і цифри повинні бути не менше 6 мм висотою[10].



Рис. 3.2. Маркування, що має бути зазначене на вторинному пакуванні

Первинне та вторинне пакування мають бути водонепроникними. Оскільки тест-система складається з багатьох складових у хрупких флаконах, то їх потрібно ізолювати один від одного або загорнути окремо один від одного. Між первинним та вторинним пакуванням також можна прокласти абсорбуючий матеріал. Кількість матеріалу має бути достатньою, щоб увібрати вміст первинного пакування у випадку порушення цілісності флакону. Первинне та вторинне пакування мають витримувати внутрішній тиск 95 кПа без втрат рідини.

Для підвищення стабільності отриманого імуносорбенту після сушіння їх поміщають у пластикові пакети, які запаюють в атмосфері азоту[9].

ЗВ 14. Знешкодження відходів та викидів

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		67

Тверді відходи подаються на утилізацію. Рідкі відходи від технологічних стадій та допоміжних процесів подають на переробку. Для знешкодження рідких відходів у воді додають дезинфікуючий розчин, а потім направляють на локальні очисні споруди. Наприклад, створюють системи біологічних ставків, у яких стічні води змішуються з мулом, в якому багато мікроорганізмів, які допомагають знешкодженню відходів у ставку. Відпрацьовані газоподібні відходи прокачуються при температурі 320-350° С через каталізатор. Ступінь знешкодження повітря досягає 90%[10].

3.9. Матеріальний баланс виробництва

Матеріальний баланс наведений у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Матеріальний баланс

Використано				Отримано			
Назва сировини, матеріалів та напівпродуктів	Кількість			Назва кінцевого продукту або напівпродукту, відходів та втрат	Кількість		
	г	л	шт		г	л	шт
Стадія ТП 6							
Флакони з моношаром клітин Vero/SLAM			200	Флакони з готовою суспензією			200
Трипсин		2		Відпрацьовані реагенти		3	
DMEM-PS		1					
Всього:	203			Всього:	203		
Стадія ТП 7							

Флакони з суспензією клітин Vero/SLAM			200	Готовий вірусний лізат, в тому числі: Флаконів з лізатом Вірусного лізату			100 0,2
ФСБ		0,4		Відпрацьова ні флакони			100
DMEM-PS		1		Відпрацьова ні розчини		1,4	

Дослідний зразок (вірусний штам)		0,2					
Всього:	201,6			Всього:	201,6		
Стадія ТП 8							
Вода очищена		1,14		Відпрацьова ні інгредієнти після електрофорез у		1,996	
Розчин акриламіду		0,44					
1,5M Тріс буф.р-н		0,37					
SDS(натрійдодецилс ульфат)		0,02					

APS(амонійперсульфат)		0,02					
TEMED(тетраметиленадіамін)		0,0013					
Всього:	1,996			Всього:	1,996		
Стадія ТП 9							
Планшети MaxiSorp			100	Планшети з імуносорбентом			100
Готовий вірусний лізат(антиген)		0,01		Лізат та інші складові в лунках		0,04	
ФСБ		0,01					
Трисблокуючий розчин		0,02					
Всього:	100,04			Всього:	100,04		

Стадія ТП 10.1							
ТСБх10		0,0138		Розчин для розведення сироваток		0,2	
Вода очищена		0,134		Втрати (9%)		0,19	
КБР		0,03					
Казеїн 10%		0,04					
Тритон Х-100		0,002					
Всього:	0,219			Всього:	0,219		
Стадія ТП 10.2							

Вода очищена		0,002		Розчин концентрату кон'югату		0,1	
Розчин для стабілізації кон'югату		0,101		Втрати		0,0044	
Концентрат кон'югату		0,0014					
Всього:		0,1044		Всього:		0,1044	
Стадія ТП 10.3							
0,05М трис-НСІ		0,3		Розчин для розведення кон'югату		1,2	
Натрію хлорид		0,54		Втрати (5%)		0,06	
Альбумін		0,3					
Азид натрію		0,04					
Твін-20		0,026					

Диетилентриамінпен таоцтова кислота		0,00048					
Всього:		1,26		Всього:		1,26	
Стадія ТП 10.4							
Натрій фосфорнокислий 1-заміщений 2-водний		0,026		Концентрат розчину для промивання		2	
Натрій 2-заміщений 12-водний		0,1		Втрати (3%)		0,058	

Хлористий натрій		0,91					
Хлористий калій		0,019					
Натрій азид		0,003					
		5					
Вода очищена		1					
Всього:		2,058		Всього:		2,058	
Стадія ТП 10.5							
Фарбуючого розчину концентрат (ТМБ)		0,45		Фарбуючий розчин (ТМБ)		0,8	
Вода очищена		0,4		Втрати (7%)		0,05	
Всього:		0,85		Всього:		0,85	
Стадія ТП 10.6							
1М розчин соляної кислоти		0,8		Готовий розчин стоп-реагенту		1,5	
Вода очищена		0,79		Втрати (6%)		0,09	
Всього:		1,59		Всього:		1,59	
Стадія ТП 10.7							
Флакони з негативним контролем			100	Флакони з контрольним і пробами, в тому числі: Позитивний, негативний			100 100
Флакони з позитивним контролем			100				

Всього:	200			Всього:	200		
Стадія ПМВ 12							
Пусті флакони для готової продукції			620 (+2 00)	Розфасовани й та упаковані тест- системи, в тому числі: Флаконів з кришками коробок			600 20
Коробки			20	Втрати при фасуванні (2,3%)			20
Всього:	840			Всього:	840		

3.10. Контроль виробництва

Контроль виробництва наведений у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Контроль виробництва

Назва та номер стадії контрольн ої точки	Об'єкт контролю та показник, що контролюється	Метод контролю	Періодичність перевірки	Норма тивна характ еристи ка показн ика

ДР 1.2.1 Приготування розчину миючого засобу	Концентрація розчину миючого засобу	Контроль хімічний	Після приготування розчину	C = 5%
ДР 1.2.2 Приготування розчину хлораміну Б	Концентрація розчину хлораміну Б	Контроль хімічний	Після приготування розчину	C = 0,3%
ДР 1.2.3 Приготування розчину хлорного вапна	Концентрація розчину хлорного вапна	Контроль хімічний	Після приготування розчину	C = 2%
ДР 1.2.4 Приготування розчину етилового спирту	Концентрація розчину етилового спирту	Контроль хімічний	Після приготування розчину	C = 70%
ДР 1.2.5 Приготування розчину перекису водню	Концентрація розчину перекису водню	Контроль хімічний	Після приготування розчину	C = 6%

ДР 1.3 Підготовка виробничих приміщень	Підлога, стіни, обладнання, чистота	Контроль мікробіологічн ий, контроль технічний	Щоденне прибирання – щодня, генеральне – не рідше 1 разу на місяць	Приміщ еннящо відповід ає нормам чистоти відповід но до НТД
ДР 1.4 Стерилізаці я одягу	Спецодяг для персоналу, температура стерилізації, час стерилізації, тиск	Манометр технічний, термометр технічний, годинник	Тиск, температура визначається безперервно під час стерилізації	t=120°C p=0,1М Па T=45 хв
ДР 1.5.1 Мийка та дезинфекція обладнання	Розчин лугу 1%, обладнання, мийні та дезинфікуючі засоби	Термометр технічний, обладнання	Під час проведення миття та дезинфекції, контроль технічний	t=40°C
ДР 1.5.3 Стерилізаці я обладнання	Обладнання, водяна пара	Термометр технічний, обладнання	Під час проведення операції	t=110°C p=0,2М Па T=1.5 год
ДР 2.1.1 Забір повітря	Повітря з атмосфери, вологість,	Гігрометр технічний,	Кожну операцію збору повітря та під час	t=20°C W=60- 90%

	Температура повітря	термометр технічний	проведення операції	
ДР 2.1.2 Механічна очистка повітря	Повітря на виході з фільтра грубого очищення, ступінь очистки	Перевірка ступеня очищення згідно паспорту фільтра	Після кожної операції очистки повітря у фільтрі, контроль технічний	E=80%
ДР 2.1.3 Нагнітання повітря	Стиснене повітря, температура, тиск	Манометр, термометр технічний	Контроль технічний, після кожної операції нагнітання повітря	P=0,2М Па
ДР 2.1.4 Кондиціонування та стабілізація параметрів повітря	Повітря, теплоагент, температура, вологість	Психрометричний, термометр технічний	Контроль технічний, після кондиціонування та стабілізації після кожної стадії	t=20-25°C W=40-60%
ДР 2.1.5 Очищення повітря	Очищене повітря, ступінь очищення	Перевірка ступеня очищення згідно паспорту фільтра	Після кожної стадії очистки, контроль технічний	d=1.5 мкм E=80.99 %
ДР 2.1.6 Стерилізація повітря	Очищене повітря, ступінь очищення	Перевірка ступеня очищення згідно паспорту фільтра	Контроль технічний після кожної стадії стерилізації повітря	d=0.5 мкм E=99.99 %

ДР 3.1 Забір води	Вода водопровідна, температура	Термометр технічний	Після збору повітря	t=20°C
ДР 3.2 Фільтрування води	Вода на виході з фільтру, ступінь очищення	Перевірка ступеню очищення згідно паспорту	Після фільтрування води	E=80%
ДР 3.4 Очищення води зворотнім осмосом	Вода на виході з установки зворотнього осмосу	Перевірка ступеню очищення спеціальними методами та згідно паспорту фільтру	Після фільтрування води зворотнім осмосом	E=99.99 %
ДР 4.1 Приготування тріс- сольового буферу (ТСБх10)	Співвідношення компонентів у буфері, рН	Хімічний контроль, рН- метр	Після приготування розчину	
ДР 4.2.1 Змішування компоненті в на магнітній мішалці	Співвідношення компонентів у розчині, тривалість перемішування	Годинник, хімічний контроль	Під час та після приготування розчину	
ДР 4.2.3	Швидкість обертів	На дисплеї центрифуги,	Визначається безпосередньо під	W=8000 об/хв

Центрифугування отриманого розчину	барабану, тривалість, температура	термометр, годинник	час центрифугування	$t=8\pm 2^{\circ}\text{C}$ $T=1$ год
ДР 4.3.1 Перемішування компоненті в на магнітній мішалці	Співвідношення компонентів, тривалість перемішування, температура	Хімічний контроль, годинник, термометр	Під час та після приготування розчину	$T=22-26$ год $t=18-25^{\circ}\text{C}$
ДР 4.3.2 Центрифугування розчину	Швидкість обертів барабану, тривалість, температура	На дисплеї центрифуги, термометр, годинник	Визначається безпосередньо під час центрифугування	$W=8000$ об/хв $t=6-10^{\circ}\text{C}$ $T=1$ год
ДР 4.4 Приготування розчину для стабілізації кон'югату	Співвідношення компонентів, час приготування	Хімічний контроль, годинник	Під час та після приготування розчину	$T=22-26$ год
ДР 4.4.1 Перемішування к-ів на магнітній мішалці	Співвідношення компонентів, рН	рН-метр, хімічний контроль	Після приготування розчину	$\text{pH}=7.4\pm 0.1$

ДР 5.1 Дозування компонентів в DMEM	Співвідношення компонентів	Хімічний контроль	Після приготування середовища	
ТП 6.1 Промивання моношару розчином трипсину	Тривалість промивання, об'єм трипсину для промивання	Годинник	Під час промивання	T=30 сек-1хв 5 мл трипсин у
ТП 6.3 Інкубація флаконів у термостаті	Час інкубації, температура	Термометр на термостаті, годинник, мікробіологічн ий контроль	Під час інкубації	t=37°C T=3-4 хв
ТП 6.5 Інкубація отриманої суспензії клітин	Час інкубації, температура	Термометр на термостаті, годинник, мікробіологічн ий контроль	Під час інкубації	t=35°C T=24 год
ТП 7.2 Інкубація суспензії	Час інкубації, температура	Термометр на термостаті, годинник, мікробіологічн ий контроль	Під час інкубації	t=35°C T=1 год

ТП 7.3 Інкубація суспензії першого пасажу	Час інкубації, температура	Термометр на термостаті, годинник, мікробіологічн ий контроль	Під час інкубації	t=35°C T=7 діб
ТП 7.4 Інкубація суспензії другого пасажу	Час інкубації, температура	Термометр на термостаті, годинник, мікробіологічн ий контроль	Під час інкубації	t=35°C T=7 діб
ТП 7.5 Обробка ультразвуко м	Час обробки	Годинник	Під час обробки ультразвуком	T=2 хв
ТП 7.6 Центрифугу вання суспензії	Швидкість обертів барабану, тривалість, температура	На дисплеї центрифуги, термометр, годинник	Визначається безпосередньо під час центрифугування	W=8000 об/хв t=4±1°C T=30 хв
ТП 8 Електрофор ез в ПААГ	Час електрофорезу, напруга	Годинник, вольтметр	Під час електрофорезу	U=110В T=70 хв
ТП 9.2 Інкубація планшетів	Час інкубації, температура	Термометр на термостаті Годинник Мікробіологічн ий контроль	Під час інкубації	T=18 год t=4°C

ТП 9.3 Відмивання планшетів	pH буферу для відмивання	pH-метр	Перед відмиванням	pH=7.4
ТП 9.4 Інкубація планшетів	pH, тривалість, температура	pH-метр, годинник, термометр, мікробіологічн ий контроль	Під час інкубації	T=3 год t=20- 25°C pH=7.2- 7.3
ТП 9.5 Ліофільна сушка планшетів	Тиск, температура, тривалість	Манометр технічний, годинник, термометр	Під час ліофільної сушки	p=0.1 мілібар T=3 год t=-50°C
ТП 10.3 Приготуван ня розчину для розведення кон'югату	pH, співвідношення компонентів	pH-метр, хімічний контроль	Після приготування розчину	pH=7.75
ТП 10.4 Приготуван ня концентрат у розчину для промивання	pH, співвідношення компонентів	pH-метр, хімічний контроль	Після приготування розчину	pH=6.4

ПМВ 12 Розлив отриманих складових у флакони	Об'єм розлитих розчинів	Флакони різних об'ємів, автоматичні дозатори	Під час процесу розливу	V=1-12 мл
ПМВ 13 Фасування складових тест- системи у вторинне пакування	Пачки, інструкції, флакони, планшети	Візуальний контроль	Після фасування	В кожній упаковці готової тест- системи

3.11. Відходи виробництва: технологічні та вентиляційні, їх використання та знешкодження

Якість та кількість відходів виробництва залежить від ряду причин, серед яких можна назвати: характер виробництва по номенклатурі продукції, що виготовляється, особливості технології виробництва, об'єми виробництва, рівень професійної підготовки кадрів, залучених у виробництві, культуру виробництва.

Невиправдано великі витрати відходів у виробництві – означає великі втрати ресурсів, так як відходи нерідко являють собою ресурси, що опинились не на своєму місці[10].

До основних відходів, що залишаються після технологічного процесу виробництва імуноферментних тест-систем належать: відпрацьовані миючі та дезинфікуючі розчини, відпрацьовані промивні та нативні розчини, фільтрувальні матеріали з різних технологічних процесів, відходи після роботи з вірусною культурою, зіпсовані та неправильно запаковані товари, флакони, упаковки[21].

Однією з найважливіших проблем виробництва імуноферментних тест-систем, що виготовляються із залученням вірусної культури, є утилізація та знешкодження відходів розчинів, що безпосередньо мали контакт із вірусною культурою, та самої вірусної культури, що при потраплянні в зовнішнє середовище матиме негативні наслідки як для природи, так і становить небезпеку для людей. Інфіковані відходи виробництва мають бути поміщені у спеціальні марковані контейнери, які мають бути герметичні, вологонепроникні. Ці контейнери бажано зберігати в спеціальному приміщенні або в ізольованому приміщенні з окремим входом. Вони мають відповідати жорстким вимогам санітарним та пожежним вимогам[10]. Такі культури мають бути незаражені повністю – найдоцільнішим методом для цього є спалювання. Всі матеріали та рідкі відходи, контаміновані вірусною культурою, передають на знешкодження термічним або хімічним способами перед їх спуском у каналізацію, незалежно від наявності у каналізації стерилізаційних установок. Також є можливість вивозити відходи небезпечного характеру, чим можуть займатись спеціалізовані компанії, що володіють відповідною технічною базою та пакетом технічної документації. При вивозі великих об'ємів складають паспорт та оформляють номенклатурний список, а після утилізації – складають нормативний акт[12].

Рідкі відходи виробництва достатньо різноманітні за своїм складом. Це пояснюється неповним використанням біооб'єктом компонентів, що входять у склад поживного середовища, або промивних розчинів, присутністю розчинників, що використовуються, наприклад, для екстракції, промивання та приготування основних компонентів тест-системи. Рідкі відходи такого небезпечного рівня не мають зберігатись у виробничих будівлях. Знешкодження нативних та промивних розчинів, що не мали контакту з мікроорганізмами відбувається в аеротенках очисних споруд або створюють систему штучних біологічних ставків. Перед подачею рідин на знешкодження воду обробляють дезінфікуючим розчином, а потім спрямовують туди відходи[10]. Тверді відходи

подаються на утилізацію, причому складні сполуки спочатку піддають руйнуванню на простіші[15].

До газоподібних відходів виробництва належить відпрацьоване повітря, що потрапляє у виробничі приміщення. Таке повітря не має потрапляти в атмосферу без очистки та знешкодження. Відпрацьоване повітря являє собою високодисперсний аерозоль, в якому дисперсною фазою є крапельки рідини або мікроорганізми. Швидкості падіння аерозольних частинок залежать від їх розмірів та зміщення повітряних потоків. Відпрацьоване повітря, що містить мікроорганізми, піддається термічній обробці, а після цього піддається фільтраційній очистці[10].

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		84

РОЗДІЛ 4. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА

Усі норми проектування виробництва наразі регламентується державними будівельними нормами (ДБН). Державні будівельні норми містять певні нормативні акти, та при організації будівництва підприємства їх потрібно дотримуватись. До таких актів належать:

ДБН А.2.1-1:2014 Інженерні вишукування для будівництва

ДБН А.2.2-3-2014 Склад та зміст проектної документації на будівництво

ДБН А.3.2-2-2009 ССБП. Охорона праці і промислова безпека у будівництві.

Основні положення[33].

Стадійність проекту визначається згідно ДБН А.2.2-3-2004 та залежить від ступеню складності обраного будівництва [32].

Найперше при проектуванні виробництва слід починати з вибору типу будівлі, в якому буде організовано весь виробничий процес. Процес виробництва діагностичних тест-систем найтісніше пов'язаний з рідинами, оскільки майже всі компоненти – це рідини у флаконах різних об'ємів. Для виробництва даного типу продукції доцільніше буде обрати багатоповерхову будівлю, оскільки матеріальні потоки рухатимуться вертикальним шляхом[32].

Під час проектування нами було обрано стандартні значення модулів: проліт – 6 м, крок колон – 6 м, висота поверхів – 3,3 м. Так як високогабаритного обладнання в нас немає, то розміщуватись усе обладнання буде лише всередині приміщень.

Інокулятори розташовують в торці відділення, так як їх кількість менша 20.

План виробничих приміщень, наведений у додатку, являє собою горизонтальний розріз будівлі з відповідним розміщенням цехів. Розміщення цехів та обладнання спроектовано таким чином, щоб уникнути протитоку та перетину людського та матеріального потоків.

					МД.162.БТ-5103.02.00			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розроб.	Тагієва А.Д.					Д	85	144
Конс.								
Керівн.	Жолнер Л.Г					КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		

До допоміжних цехів належать такі, що призначені для обслуговування працюючого на підприємстві персоналу. Вони спроектовані в одному приміщенні на близькій та зручній відстані один від одного, а також з урахуванням того, що вони не перетинаються з жодним з виробничих приміщень, де безпосередньо проходить виробничий процес, і персонал не буде проходити повз них, в разі якщо він не задіяний у виробництві[34].

Для роботи у приміщенні з культурою клітин, що вимагає особливого рівня умов асептичності, приміщення спроектоване з додатковими гардеробними: для приймання забрудненого одягу, для зберігання та видачі чистого одягу[33].

На кожному з поверхів конструкцією передбачено встановлення вбиралень розміром кабіни 1,2 x 0,8 м. Душі та умивальні кімнати розташовуються суміжно з гардеробами. Розміри закритих душових кабін 1,8 x 0,9 м. Вхід здійснюється через спеціальний тамбур, де розташовані умивальники[32].

Джерелом теплопостачання є мережа від централізованих теплопостачальників. Основні витрати тепла передбачені на забезпечення асептичності на виробництві, підтримці сталої температури впродовж всього року. Опалювальна система складається з радіаторів водяної основи. Теплоносієм виступає пара з температурою +130°C[33].

Вентиляційне обладнання розташовується у торцях приміщень. Перевага надається натуральній або комбінованій вентиляції, в тому разі якщо натуральної виявляється недостатньо. Обладнання систем вентиляції розташовують на висоті 1-1,5 м від підлоги. До вентиляційної системи виробництва діагностичних тест-систем є вимоги забезпечення підвищеної асептичності, особливо якщо вони розташовані у зонах роботи з вірусною культурою. Очищення повітря здійснюється в окремому цеху на багатоступеневих фільтрах, і на вході у приміщення, і на виході з нього. Радіус вентиляційної системи досягає 20 м[32].

Вода на виробництві використовується для виробничих потреб, господарських, протипожежних. Так як виробництво безперервного циклу

виробництва, то перерви у водопостачанні неприпустимі. При оборотному водопостачанні охолоджувач має забезпечувати охолодження циркуляційної води до температур, що відповідають оптимальним техніко-економічним показникам виробництва. Для охолодження води застосовують вентиляторні охолоджувачі - вентиляторні градирні. Обробка води після використання дає можливість багаторазового застосування води, і, таким чином, значно знизити водоспоживання, а також зменшити вплив на навколишнє середовище. Схема експлуатації оборотної води можлива 2-ма методами: без обробки після використання та з обробкою. У першому випадку її використовують після технологічного процесу, якщо вона зберегла прийнятні показники. Джерела централізованого господарсько-питного водопостачання мають відповідати ГОСТ 2761-84[33].

Каналізаційна система, що використовується на виробництві, поділяється в залежності від ступеня забрудненості стічних вод, які можуть бути умовно чистими та забрудненими. Тому доцільно застосовувати повну роздільну систему каналізації. Повна роздільна система каналізації передбачає не менше двох мереж: одну для прийому та відводу побутових та незабруднених виробничих стічних вод, другу – для прийому та скиду у водойми атмосферних та умовно чистих стічних вод[35].

Підприємство належить до енергоємних виробництв. Установлена потужність струмоприймачів на рівні 50 мВ·А. Основні споживачі електроенергії – обладнання виробничої лінії, освітлювальна мережа. Номінальне споживання енергії розраховується для кожного типу обладнання індивідуально з урахуванням потужності. Освітлення на виробництві може бути природнім та штучним, та має забезпечити ведення та контроль виробничого процесу. Штучне освітлення поділяється на робоче, аварійне, евакуаційне, охоронне, чергове. Для освітлення використовують лампи розжарювання, у чистих приміщеннях передбачені закриті лампи, на яких неприпустиме накопичення пилу[32].

РОЗДІЛ 5. СТАРТАП ПРОЕКТ

5.1. Резюме: конкретизація бізнес-ідеї, мети стартапу, об'єкту дослідження, місця розробки у інноваційному ланцюжку цінності

На сьогоднішній день проблема турботи за власним здоров'ям стає першочерговим завданням для кожного свідомого громадянина, особливо в умовах епідемії. В такому разі люди з супутніми захворюваннями мають вищі ризики отримати ускладнення від перебігу хвороби, що стрімко поширюється світом. Краснуха є одним із таких захворювань, в зоні ризику якої є діти та вагітні жінки. Технологія, що пропонується при розробці даного стартапу є виробництво імуноферментних тест-систем для виявлення IgG антитіл до збудника краснухи *Rubella virus*. Такі тест-системи дозволяють виявити наявність антитіл, що утворюються у відповідь на інфекцію, головними з яких для лабораторної діагностики є імуноглобуліни класів IgG. Вірусологічний нагляд є важливою частиною нагляду на краснушною інфекцією і в фазі контролю, і елімінації хвороби. Особливістю політики продажів продукту та конкурентною перевагою у рамках стартапу є те, що з кожної проданої упаковки 5 гривень переходить у дитячий благодійний фонд «Таблеточки» для допомоги дітям. Споживачами продукції можуть бути аптеки, медичні заклади, в тому числі приватні та державні, лабораторії для тестування, а також пацієнти, що можуть придбати тест-систему безпосередньо в аптеках. Ринкова ціна продукту становить 705 гривень за упаковку, період повернення капіталовкладень складає трохи більше 2 років. Резюме стартап проекту наведене у табл. 5.1.

					МД.162.БТ-5103.02.00			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпи	Дата	СТАРТАП ПРОЕКТ	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розроб.		Тагієва А.Д.				Д	88	144
Конс.		Ткаченко Т.П.				КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівн.		Жолнер Л.Г.						

Резюме стартап-проекту

Показник	Характеристика
1. Сутність ідеї	Виробництво імуноферментних тест-систем для виявлення IgG антитіл до збудника краснухи
2. Наявність аналогів або прототипів ідеї	Наявні аналоги-конкуренти
3. Основна потреба, яку задовольнить реалізований стартап	Діагностика та моніторинг захворюваності на краснуху різних верств населення
4. Ступінь розробленості технології реалізації	Проведено необхідні дослідження, що дають можливість впровадження розробки
5. Класифікація продукту стартапу за міжнародною класифікацією товарів	Діагностичні препарати на медичні потреби - 050330
6. КВЕД, до якого може належати дане виробництво	Дослідження й експериментальні розробки у сфері біотехнологій – Оптова торгівля фармацевтичними товарами – 46.46
7. Очікувана потужність стартапу	Мале підприємство
8. За масштабом виробництва	Масове
9. За рівнем спеціалізації	Вузькопрофільне
10. За ресурсами, що споживатимуться	Працемістке, матеріаломістке, капіталомістке
11. За чисельністю персоналу	Мале підприємство

12. Органи управління при реалізації стартапу	Національні
13. Бажане географічне розташування - потужностей стартапу; - офісу стартапу; - збутової мережі; - постачальників комплектуючих	- на території України; - великі міста; - на всій території України; - Україна, Китай
14. Місце ідеї у ланцюжку цінностей інноваційного процесу	Ідея-розробка
15. Гранична корисність ідеї стартапу	100 одиниць на етапі розробки ідеї 10 000 одиниць на етапі виходу на планову потужність
16. Бізнес-модель стартапу	B2B
17. Конкуренти вітчизняні	Наявні вітчизняні конкуренти
18. Конкуренти іноземні	Наявні конкуренти іноземні
19. Ключові фактори успіху стартапу	Висока якість товару за доступні кошти, успіх рекламної кампанії за рахунок благодійності
20. Споживачі	Медичні заклади, аптеки, лабораторії, фізичні особи
21. Планова кількість продукту розробки для першого етапу реалізації	На етапі розробки ідеї – 100 уп/рік На етапі виходу на планову потужність – 10000 уп/рік.
22. Мінімальна кількість виробництва за методом точки беззбитковості	Мінімальна кількість виробництва за методом точки беззбитковості – 5.5 тисяч одиниць товару

23. Споживачі на етапі розвитку	Медичні заклади, аптеки, лабораторії, фізичні особи
24. Споживачі на етапі зрілості	Ті самі
25. Конкурентна ціна на продукт стартапу	705 грн/уп.
26. Плановий рівень рентабельності при реалізації продукту	На етапі розробки ідеї - 1.54% На етапі виходу на повну потужність - 39.86%
27. Капіталовкладення в проект	На етапі розробки ідеї – 103400 грн На етапі виходу на повну потужність – 5005000 грн
28. Період повернення капіталовкладень у проект	На етапі розробки ідеї – 64.6 років На етапі виходу на повну потужність – 2.5 роки
29. Джерела фінансування	Зовнішні, національні, внутрішні
30. Основні компоненти продукції стартапу (їх доля у готовому товарі, ступінь готовності компонентів у наявному виробництві)	Планшети з імуносорбентом – 0.6 Позитивний та негативний контролі – 0.1 Розчини для розведення, стоп-реагенти – 0.15 Кон'югат – 0.1 Пакування кожного розчину в флакони – 0.05
31. Потенційні постачальники складових компонентів розробки (виділити вітчизняних і закордонних)	Майже всі потенційні постачальники складових – вітчизняні Планшети 96-лункові – Nunc MaxiSorp, Данія

32. Планове місце реалізації результату розробки	По всій території України
33. Наявність посередників при реалізації	Аптеки, медичні заклади приватні та державні, лабораторії приватні та державні, поліклініки тощо.
34. Методи просування результатів розробки на ринок	Особлива стратегія просування – з кожної придбаної упаковки 5 грн надходить у дитячий фонд «Таблеточки», висвітлення це у рекламній кампанії Висока якість товару за доступною ціною

5.2. Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу

Зовнішнє середовище досліджується на загрози та можливості, що воно може принести підприємству. Аналіз загроз і можливостей зовнішнього середовища наведено в табл. 5.2. До факторів зовнішнього середовища відносять конкурентів, постачальників, споживачів, посередників. Аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища наведено в табл. 5.3.

Таблиця 5.2

Аналіз загроз і можливостей зовнішнього середовища

	Загрози	Можливості
Економічний фактор		

1. Наявна нестабільна економічна ситуація	Ризик того, що обсяги продажів виявляться меншими за очікувані; Потребує значних капіталовкладень	Збільшення обсягів продажів; підвищення рівня конкуренції на ринку; використання зарубіжного досвіду для ведення діяльності; збільшення обсягів капіталовкладень; нові робочі місця
Географічний фактор		
2. Географічне розташування потужностей виробництва	Нестача кваліфікованих кадрів у невеликих містах для роботи з тест-системами	Об'єми виробництва дають можливість розповсюдження тест-систем навіть у найвіддаленіші куточки країни
Політичний фактор		
3. Державна підтримка	Можливість здійснення непрозорої системи закупівель через лобіювання інтересів компаній-конкурентів вищими політичними чинами, перешкоджання	Отримання податкової знижки через благодійну діяльність; Залучення іноземних інвесторів за рахунок продажу франшизи, приток валюти в країну, укріплення гривні

	розвитку нової компанії; Складність виходу на іноземний ринок спричинена тим, що потрібно налагоджувати співпрацю з іноземними благодійними фондами для підтримки бізнес-моделі компанії	
--	---	--

Соціальний фактор

4. Пошук та задіяння великої кількості кваліфікованих кадрів	Висока конкуренція; необхідність найму професіоналів у сфері маркетингу, реклами тощо; на перших етапах недовіра (сумніви) у достовірності благодійних намірів виробника	Залучення більшої кількості компаній/дистриб'юторів до благодійної діяльності, підвищення їх рейтингу та, відповідно, власного; В подальшому співпраця з більшою кількістю благодійних організацій за рахунок збільшення потужностей виробництва
--	---	---

Демографічний фактор

5. Потреба у тест-системах та їх реалізації	Відсутність потреби у великих обсягах тест-	Потреба у контролі захворюваності після
---	---	---

	систем на антитіла IgG до краснухи, оскільки існує вакцинація у дитячому віці; Необхідність реклами у ЗМІ, доставка товару у віддалені регіони; Конкуренція з дешевими аналогами чи підробками	вакцинування у дітей та особливо у вагітних жінок, які є в зоні ризику через можливість виникнення важких наслідків для дитини; Збільшення кількості потенційних клієнтів; Укладання договорів на довгострокові поставки; Збільшення попиту на проведення тестів за рахунок збільшення рівня турботи та обізнаності населення про власне здоров'я
--	---	---

Таблиця 5.3

Аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища

Фактор	Переваги	Недоліки
Конкуренти: 1. ДіапрофМед 2. Діас-Плюс	Залучення компаній-дистриб'юторів у благодійну діяльність підвищить їх імідж на ринку; залучення більшої	Труднощі у безперервному розвитку через високу конкуренцію та відносно повільний розвиток

	кількості компаній для співпраці	вдосконалення технології виробництва тест-систем
Постачальники	Постачальники сировини в основному вітчизняні з гарною репутацією та довірою ринку, що здешевлює витрати на виробництво та собівартість продукції	Деякі постачальники сировини іноземні, наразі є труднощі з вчасною доставкою через нестабільну ситуацію у світі
Посередники: Аптеки – наприклад, «Аптека доброго дня»; Лабораторії – «Сінево», «Діла»; Медичні заклади – приватні («Борис») та державні; Поліклініки	Відомі мережі аптек та лабораторій, що співпрацюють з лікарнями, користуються довірою споживачів, поставляють тест-системи у більшу кількість медичних закладів	Частина прибутку втрачається
Споживачі: Пацієнти медичних закладів; Пацієнти лабораторій; Клієнти в аптеках	Підвищення іміджу компанії серед населення, збільшення довіри за рахунок бізнес-стратегії продажу продукції та залучення кожного, хто купує продукт у благодійність	На перших порах недовіра споживачів до товару вітчизняного виробника

Зацікавлені сторони при розробці стартап-проекту визначаються за аналізом факторів зовнішнього та внутрішнього середовищ. Аналіз зацікавлених сторін наведений у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Аналіз зацікавлених сторін

Зацікавлена сторона	Вплив її на реалізацію проекту	Цікавість її до проекту	Загальний коефіцієнт впливу на проект
Суб'єкти зовнішнього оперативного середовища			
Виробники	Виробництво імуноферментних тест-систем для виявлення IgG антитіл до збудника краснухи	Отримання прибутку при продажах тест-систем, залучення компаній до благодійної діяльності	0,2
Постачальник	Значний вплив, оскільки від постачальників сировини, матеріалів залежить весь процес виробництва тест-систем	Досить зацікавлені, оскільки ми закуповуємо сировину у значних об'ємах, тобто вкладаємо гроші у компанії-постачальники	0,25
Споживачі	Споживачі як кінцева ланка виробництва та реалізації є рушійною силою розвитку продукту;	Зацікавлені у придбанні товару за необхідності, оскільки товар вузькопрофільний та специфічний; але	0,15

	придбанням нашого товару вносять вклад у благодійність, чим допомагають дітям	зацікавленість у придбанні зростає при ознайомленні споживачів з нашою моделлю компанії про залучення споживачів у благодійність	
Посередники	Забезпечують вихід продукту на ринок; Можливість розміщення реклами власного продукту на території посередника	Дуже зацікавлені у нашому продукті, оскільки за рахунок залучення у благодійну діяльність, за допомогою нашої компанії та правильного висвітлення цього у рекламі власної мережі підвищення свого іміджу на ринку	0,2
Зовнішнє середовище			
Суб'єкти економічного середовища (інвестори)	Можливість залучення більшої кількості інвесторів, в тому числі іноземних	Економічний зиск	0.09
Соціальні суб'єкти	Можливість співпраці з більшою кількістю благодійних організацій для надання допомоги	Отримання благодійної допомоги	0.05

Суб'єкти міністерства охорони здоров'я	Співпраця з більшою кількістю державних медичних закладів (лабораторій, амбулаторій, лікарень), в тому числі у найвіддаленіших регіонах	Поліпшення ситуації із забезпеченням лікарень необхідними тест- системами для вчасного виявлення та моніторингу захворюваності на краснуху	0.05
Політичні структури	Підтримка проєктів, що пов'язані з благодійністю	Збільшення довіри громадян до вітчизняного виробника	0.005
Суб'єкти науково- технічного прогресу	Співпраця з метою вдосконалення технології виробництва продукту	Збільшення зацікавленості у розвитку сучасних технологій діагностики різних захворювань, в тому числі краснухи	0.005

Визначення сильних та слабких сторін стартап-проєкту дає підприємству можливість оцінити напрями та перспективи розвитку стартапу, сприяє розвитку розробки. Переваги та недоліки внутрішнього середовища наведені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Переваги і недоліки внутрішнього середовища

	Переваги	Недоліки

Виробництво	+ Наявність власних потужностей виробництва, виробничих приміщень та обладнання	-Значні капіталовкладення на початкових етапах; відсутність досвіду ведення діяльності в галузі; Недовіра споживача до вітчизняного продукту на перших етапах провадження ідеї
Організаційна структура	+ Залучення кваліфікованих кадрів до процесу виробництва та розробки технології; + Чіткий розподіл обов'язків між персоналом	-Виникнення суперечливих ситуацій між працівниками одного відділу
Персонал	+ Власні методи підвищення кваліфікації працівників, зокрема від професійних кадрів	- Високі затрати на оплату тренінгів новим працівникам/підвищення кваліфікації працюючих
Маркетинг	+ Підвищення іміджу компанії за рахунок бізнес-моделі зі збуту продукції в поєднанні з благодійністю; + Розробка методів маркетингу та реклами, стимулювання продажів за допомогою ефективною маркетингової моделі	- Ризик невдачі на початкових етапах через невірно обрану впроваджену модель маркетингу та збуту продукції

5.3. Визначення ключових факторів успіху проекту

На основі аналізу факторі внутрішнього та зовнішнього середовища визначили ключові фактори успіху: ціноутворення, точність результатів тесту, повнота упаковки, стратегія маркетингу та реклами.

За ключовими факторами успіху проведено оцінку характеристик методом Шонфільда та з урахуванням коефіцієнтів вагомості, результати якої наведені у табл 5.6.

Конкурентом А визначено компанію «Діас-Плюс» Харків, конкурентом Б – компанію «ДіапрофМед», Київ.

Таблиця 5.6

Оцінка характеристик методом Шонфільда

Характеристика	Коефіцієнт вагомості характеристики	Оцінка характеристик		
		Наша продукція	Конкурент А	Конкурент Б
Ціна	0,4	5	3	4
Пакування	0,2	5	5	5
Точність результату	0,3	5	4	5
Стратегія маркетингу та реклами	0,1	4	4	3

З урахуванням коефіцієнту вагомості характеристики визначається бальна оцінка кожної характеристики для нашої продукції і для конкурентів:

Характеристика	Бальна оцінка характеристики		
	Наша продукція	Конкурент А	Конкурент Б

Ціна	$0,4 \cdot 5 = 2$	$0,4 \cdot 3 = 1,2$	$0,4 \cdot 4 = 1,6$
Пакування	$0,2 \cdot 5 = 1$	$0,2 \cdot 5 = 1$	$0,2 \cdot 5 = 1$
Точність результату	$0,3 \cdot 5 = 1,5$	$0,3 \cdot 4 = 1,2$	$0,3 \cdot 5 = 1,5$
Стратегія маркетингу та реклами	$0,1 \cdot 4 = 0,4$	$0,1 \cdot 4 = 0,4$	$0,1 \cdot 3 = 0,3$

На основі отриманих оцінок (балів) побудовано графік порівняння конкурентних переваг підприємства нашої продукції та підприємств-конкурентів, що зображений на рис. 5.1.

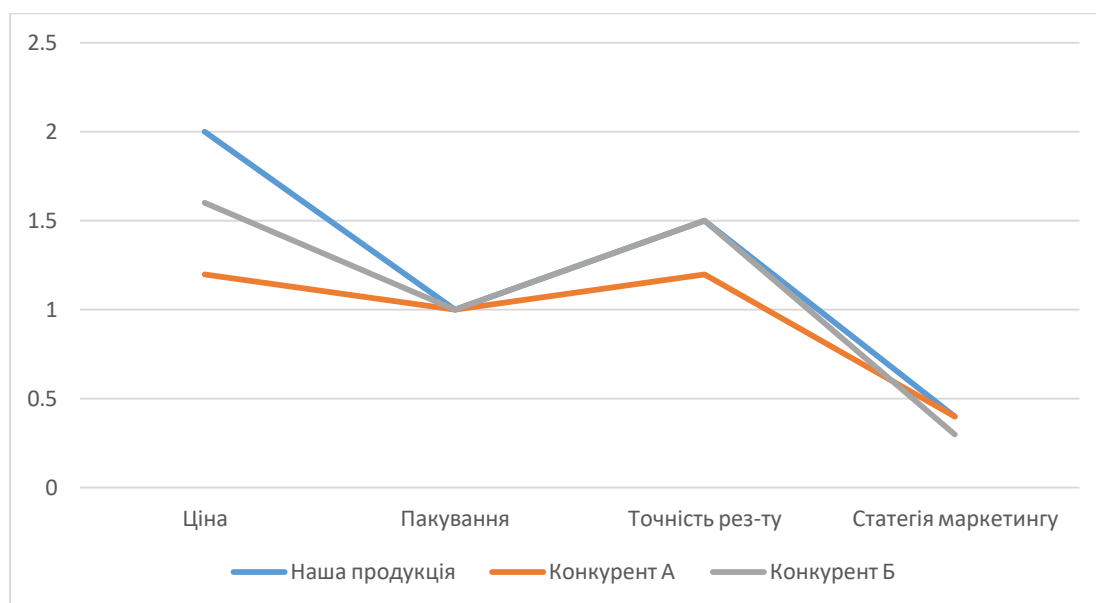


Рис. 5.1. Порівняння конкурентних переваг підприємства з конкурентами

На основі аналізу ключових факторів успіху стартап-проекту сформували можливі варіанти розвитку інноваційної ідеї та визначили перспективний напрям її розвитку. Варіанти розвитку ідеї стартапу представлені у табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Варіанти розвитку ідеї стартапу

Варіант	Стислий опис можливого розвитку
---------	---------------------------------

1. Акцент на розвитку повної автоматизації підприємства	Розвиток повної автоматизації виробництва для виключення людського фактору та забезпечення безперервного виробництва великих партій товару.
2. Акцент на розширенні асортименту виробництва з мінімальними втручаннями у виробничий процес	Дослідження в галузі розробки тест-систем для діагностики краснухи іншими методами, окрім виявлення антитіл класу IgG, з мінімальними втручаннями у існуюче виробництво, тобто максимальне задіяння існуючого арсеналу обладнання та матеріалів.

5.4. Визначення потенційних споживачів

Класифікація потенційних споживачів за різними критеріями наведена у табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Класифікація потенційних споживачів

Критерій	Значення
1.Юридична особа (компанії-посередники)	
1. Форма власності (державне, приватне, колективне, комунальне, змішане,...)	Приватні, державні
2. КВЕД	47.73 роздрібна торгівля фармацевтичними товарами в спеціалізованих магазинах

	47.74 роздрібна торгівля медичними та ортопедичними товарами в спеціалізованих магазинах 86.1 діяльність лікарняних закладів
3. За потужністю	Малі, середні
4. За масштабом виробництва	Масові
5. За рівнем спеціалізації	Вузькопрофільні
6. За ресурсами, що споживаються	Працемістки
7. За чисельністю персоналу	Малі, середні
8. За сферою діяльності	Комерційні, посередницькі
9. За приналежністю капіталу і контролю	Національні
10. За географічним розташуванням	По всій території України, згодом Європа
11. За віддаленістю органів управління	Національні
12. За характером господарської діяльності	Торгівельні, науково-технічні, охорона здоров'я
13. За рівнем технологічної цілісності	Провідні
14. За долею іноземного капіталу	З іноземними інвестиціями
15. За формуванням статутного капіталу	Унітарні, корпоративні
16. За організацією виробничих процесів	Безперервні
17. За роботою протягом року	Позасезонні
18. За географічним розташуванням на території України	По всій території України
19. За наявністю вільних ОБЗ (коштів)	З наявними вільними ОБЗ
20. За динамікою розвитку регіону розташування юридичної особи:	- міста, села, населені пункти; - густонаселені, малонаселені;

– Регіон – Чисельність населення – Структура регіону	- наявна структура у кожному регіоні з рівномірним розподіленням споживачів юридичних осіб
2. Фізична особа	
1. Вік	0-60
2. За платоспроможністю	501-1000
3. За соціальним рівнем споживачів - кількість майна - рівень заробітної плати - доступ до ресурсів	- не має особливого значення - середній - наявний доступ
4. За способом життя (звички, традиції, стереотипи поведінки)	Спосіб життя не має особливого значення; Акуратність, бажання прийняти участь у благодійній діяльності; Турбота про власне здоров'я; Освіченість
5. Тип особистості споживачів	Реаліст
6. За ставленням до товару - мотивація придбання - пошук вигоди - ставлення до товару - інформованість про товар - інтенсивність споживання товару	- турбота про власне здоров'я; бажання допомогти дітям через благодійну діяльність виробника - якісний продукт за доступні кошти - позитивне, з точки зору необхідності - на середньому рівні

	- середня
7. За сімейними цінностями (склад сім'ї, рівень сімейного доходу, етап життєвого циклу сім'ї)	Середня, велика сім'я, особливо багатодітна; Рівень доходу – середній Будь-який життєвий етап, діти та вагітні жінки – під особливою увагою
8. За співвідношенням бажання придбати і цінової межі	Дохід – 13000 грн Вартість – 705 грн
9. За інтенсивністю споживання товару	Разове придбання
10. За інформованістю (самоосвіта, ЗМІ, спеціальні джерела)	ЗМІ, соціальні мережі, стенди в аптеках, медичних закладах, лабораторіях, білборди

Основні групи споживачів діагностичних тест-систем, до яких належать аптеки та аптечні мережі, приватні та державні акредитовані лабораторії для тестування, приватні та державні медичні заклади різного напрямлення, фізичні особи, що можуть придбати продукцію безпосередньо в аптеці, та їх потреби наведені у табл. 5.9. Паспорт потенційного клієнта наведений у табл. 5.10.

Таблиця 5.9

Основні групи потенційних споживачів і їх потреби

Категорія (група) клієнтів	Потреби, які він задовольняє за допомогою продукту
1. Аптеки	Отримання прибутку від продажів, підвищення іміджу та довіри споживачів через участь у благодійності

2. Лабораторії з тестування	Підвищення довіри клієнтів, іміджу компанії через благодійність отримання прибутку (приватні)
3. Медичні заклади (державні, приватні)	Забезпечення пацієнтів необхідною кількістю тест-систем для моніторингу та контролю захворюваності серед населення, збільшення довіри пацієнтів до державних медичних закладів
4. Фізичні особи	Турбота про власне здоров'я, необхідність тестування для обстеження

Таблиця 5.10

Паспорт потенційного клієнта

Характеристика	Значення	Примітки
Організаційно-правова форма	Юридична особа	-
Класифікація		-
-за потужністю	Малі, середні	
-за чисельністю персоналу	Малі, середні	
-за обсягом виробництва	Малі, середні	
-за сезонністю виробництва	Позасезонні	

									201 9	201 9	201 9	
Запл а Нова ний обся г	100	130	670	110 0	150 0	158 0	160 0	192 0	200 0	218 0	229 0	300 0

5.5. Ціна інноваційної пропозиції на ринку

На етапі розробки стартап-проекту одним з найважливіших питань є питання ціноутворення, яке залежить від багатьох факторів. Проектні ціни продажу продукту наведені у табл. 5.12 є початковим етапом у формуванні конкурентноспроможної ціни.

Таблиця 5.12

Проектні ціни продажу продукту

Найменування товару	Планові обсяги продажу		Аналоги, прототипи	
	Кількість, од.	Ціна, грн/од.	Кількість, од.	Ціна, грн/од.
Тест-системи Імуноферментні для виявлення антитіл класу IgG до збудника краснухи	10000 од	705 грн/од.	Аналог №1 – 7000 од; Аналог №2 – 5000 од	Аналог №1 – 850 грн/од. Аналог №2 –

				1200 грн/од.
--	--	--	--	-----------------

Розраховуємо ціну за такими основними методами ціноутворення:

1. Метод, орієнтований на витрати (*витратний метод*):

$$Ц = С + \text{фіксований відсоток прибутку (від собівартості)} [\text{грн/од}]$$

Розрахунок:

Собівартість складається з

Заробітна плата – 85 грн/шт;

Амортизація оборотних фондів – 100 грн/шт;

Сировина – 65 грн/шт;

Матеріали, пакування – 60 грн/шт;

Витрати на вдосконалення виробництва – 90,5 грн/шт;

Ремонт, утримання основних засобів – 60 грн/шт;

Обладнання (купівля/оренда) – 40 грн/шт

$$\sum_{\text{собівартість}} = 500,5 \text{ грн}$$

Нехай фіксований відсоток прибутку від собівартості – 40%. Тоді

$$Ц = 500,5 + 204,8 = 705 \text{ грн/од.}$$

2. *Агрегатний метод*

$$Ц = Ц_1 + Ц_2 + \dots + Ц_i [\text{грн/од}],$$

де $Ц$ – ціна ідеї, за якою автор пропонуватиме її на ринку, грн/од.;

$Ц_i$ – ціна i -того компоненту багатокомпонентного товару, грн/од. (всі компоненти наведені у таблиці 14)

						Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		110

$C = 705$ грн/од.

3. *Параметричний метод* – враховує вагомість якісних параметрів товару і оцінку цих параметрів споживачем:

$$C_{н.м.} = C_{б.м.} \frac{B_{н.м.}}{B_{б.м.}}, [\text{грн/од.}]$$

де $C_{н.м.}$ – ціна нової моделі, тобто ідеї, за якою ми пропонуватимемо її на ринку, грн/од.;

$C_{б.м.}$ – ціна базової моделі, тобто аналогу ідеї, яка вже існує на ринку, грн/од.;

$B_{н.м.}$ – Балова експертна оцінка нової моделі характеристик нової технології;

$B_{б.м.}$ - Балова експертна оцінка базової моделі характеристик існуючого продукту;

Розрахунок:

Ціна базової моделі – 705 грн/од

Балова оцінка нової моделі = $(55 \cdot 0,2 + 80 \cdot 0,4 + 80 \cdot 0,4) = 75$

Балова оцінка базової моделі = $(60 \cdot 0,2 + 82 \cdot 0,4 + 82 \cdot 0,4) = 77.6$

Приклад розрахунку ціни наведено у табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Приклад розрахунку ціни

Продукт	Параметри			Ціна
	Точність результату	Простота використання	Якість складових	

	Бали	Коефіцієнт вагомості	Бали	Коефіцієнт вагомості	бали	коефіцієнт вагомості	
Аналог	55	0,2	80	0,4	80	0,4	705 грн
Новий	60	0,2	82	0,4	82	0,4	729,44 грн

Коефіцієнт вагомості одного балу: $705 / (55 \cdot 0,2 + 80 \cdot 0,4 + 80 \cdot 0,4) = 9,4$ балів

4. Метод ціноутворення на основі поточних цін або *конкурентний метод*

Враховуючи, що діапазон цін на товари-аналоги становить 850-1200 грн, то було вирішено оптимізувати виробничий процес та встановити ціну дещо меншу за середню ринкову – 705 грн за одиницю, при цьому 5 грн з кожної проданої упаковки переходить у дитячий фонд «Таблеточки» задля забезпечення конкуренції вже існуючим товарам.

5. Метод на основі аналізу точки беззбитковості

У табл. 5.14 наведена повна калькуляція собівартості стартап-продукту. Собівартість розрахована на певні періоди розробки стартап-проекту, такі як: етап розробки ідеї, етап ринкового дослідження, етап впровадження, етап виходу на планову потужність.

Таблиця 5.14

Калькуляція собівартості стартап-продукту

№ п/п	Етап розробки / елемент собівартості	Кількісний показник	Вартісний показник, грн
1	Етап розробки ідеї (на 100 уп.)		
1.1	Сировина, матеріали:		
	- планшети	100 шт.	2500
	- буферні р-ни, компоненти сер- щ	6- 7 л.	6500

	- концентрати	100 шт.	2800
	- пакування	По 100 шт кожної складової в упаковці	10000
	- електроенергія, паливо		5000
1.2	Амортизаційні відрахування на ОЗ:		
	- приміщення	1/10 (амортизація ОЗ)	10000
	- обладнання	1/10 (амортизація ОЗ)	15000
	- інструменти	1/10 (амортизація ОЗ)	8000
	- транспортні засоби	1/10 (амортизація ОЗ)	7000
	Сума заробітної плати всіх працівників підприємства:	5 осіб	30000
	Єдиний соціальний внесок (нарахування на заробітну плату):	22%	6600
	Всього:	-	103400
	На 1 упаковку:	-	1034
	Етап ринкового дослідження (на 250 уп.)		
	Сировина, матеріали:		
	- планшети	250 шт.	5000
	- буферні р-ни, компоненти сер- щ	17- 19 л.	11970
	- концентрати	250 шт.	3750

- пакування	По 250 шт кожної складової в упаковці	12500
- електроенергія, паливо		6980
Амортизаційні відрахування на ОЗ:		
- приміщення	1/10 (амортизація ОЗ)	20700
- обладнання	1/10 (амортизація ОЗ)	33200
- інструменти	1/10 (амортизація ОЗ)	18000
- транспортні засоби	1/10 (амортизація ОЗ)	11000
Сума заробітної плати всіх працівників підприємства:	7 осіб	70000
Єдиний соціальний внесок (нарахування на заробітну плату):	22%	15400
Всього:	-	208600
На 1 упаковку:	-	834.4
Етап впровадження (на 2000 уп.)		
Сировина, матеріали:		
- планшети	2000 шт.	30000
- буферні р-ни, компоненти сер- щ	160- 180 л.	117320
- концентрати	2000 шт.	28000

- пакування	По 2000 шт кожної складової в упаковці	95000
- електроенергія, паливо		72400
Амортизаційні відрахування на ОЗ:		
- приміщення	1/10 (амортизація ОЗ)	117000
- обладнання	1/10 (амортизація ОЗ)	187440
- інструменти	1/10 (амортизація ОЗ)	90000
- транспортні засоби	1/10 (амортизація ОЗ)	74160
Сума заробітної плати всіх працівників підприємства:	12 осіб	294000
Єдиний соціальний внесок (нарахування на заробітну плату):	22%	64680
Всього:	-	1170000
На 1 упаковку:	-	585
Етап виходу на планову потужність (на 10000 уп.)		
Сировина, матеріали:		
- планшети	10000 шт.	120000
- буферні р-ни, компоненти сер- щ	990- 1000 л.	630000
- концентрати	10000 шт.	120000

- пакування	По 10000 шт кожної складової в упаковці	450000
- електроенергія, паливо		545000
Амортизаційні відрахування на ОЗ:		
- приміщення	1/10 (амортизація ОЗ)	528620
- обладнання	1/10 (амортизація ОЗ)	850000
- інструменти	1/10 (амортизація ОЗ)	423200
- транспортні засоби	1/10 (амортизація ОЗ)	423180
Сума заробітної плати всіх працівників підприємства:	50 осіб	750000
Єдиний соціальний внесок (нарахування на заробітну плату):	22%	165000
Всього:	-	5005000
На 1 упаковку:	-	500,5

Складові калькуляції існують двох видів: за елементами та за статтями. Складові калькуляції наведені у табл. 5.15. Розподіл витрат собівартості на 100% розподіляється між цими складовими.

Таблиця 5.15

Складові калькуляції

Види калькуляції	
За елементами	За статтями

1. Затрати на сировину і матеріали	1. Прямі витрати:
2. Витрати на паливо і електроенергію	- Затрати на Сировину і матеріали для технологічних потреб (сировина, напівфабрикати, допоміжні матеріали, зворотні відходи)
3. Сума заробітної плати всіх працівників підприємства	- Паливо і електроенергія на технологічні потреби
4. Єдиний соціальний внесок (нарахування на заробітну плату)	- Сума заробітної плати основного виробничого персоналу
5. Амортизаційні відрахування на утримання усіх ОЗ підприємства	- Єдиний соціальний внесок (нарахування на заробітну плату) на ЗП основного виробничого персоналу
6. Інші витрати	- Амортизаційні відрахування на виробниче обладнання
	2. Непрямі витрати (які неможна безпосередньо віднести на собівартість виробництва конкретного виробу (утримання адміністративно-управлінського персоналу, загальноцехові і загальнозаводські витрати)).

Забезпеченість проекту основними засобами наведена у табл. 5.16, оборотними фондами – у табл. 5.17, трудовими ресурсами – у табл. 5.18. Усі дані цих таблиць формуються з даних розрахунку собівартості продукції.

Таблиця 5.16

Забезпеченість проекту основними засобами (ОЗ)

Місце ОЗ у Технологічному процесі	Назва ОЗ	Повна початкова вартість ОЗ	Плановий період експлуатації ОЗ	Очікуваний постачальник	Джерело фінансування
Виробничий процес	Приміщення	528620	10 років	Україна	Кредит, інвестиції
Виробничий процес	Обладнання	850000	10 років	Китай, Україна	Кредит, інвестиції
Виробничий процес	Інструменти	423200	7 років	Китай	Кредит
Транспортування товару	ТЗ	423180	10 років	Китай, Україна	Кредит

Таблиця 5.17

Забезпеченість проекту оборотними фондами

Група ОбФ	Назва	Норма витрат на рік, од.	Ціна, грн/од	Очікуваний постачальник	Джерело фінансування
Сировина і матеріали	Планшети	10000 шт	12 грн/од	Китай	Інвестиції, прибуток одержаний від

					попередньої діяльності
	Буферні р-ни, компонент и середовищ	1000 л	63 грн/од	Китай	Інвестиції, прибуток одержаний від попередньої діяльності
	Концентра ти	10000 шт	12 грн/шт	Китай	Грант, інвестиції
	Пакування	По 10000 шт	45 грн/шт	Китай	Грант, інвестиції
	Паливо	4806 л	33 грн/л	Україна	Прибуток одержаний від попередньої діяльності, власні кошти
	Електроен ергія	230000 кВт	1,68 за кВт	Україна	Прибуток одержаний від попередньої діяльності, власні кошти

Таблиця 5.18

Забезпеченість проекту трудовими ресурсами

Категорія кадрів	Назва посади	Чисельність за списком на посаді	Кваліфікаційні вимоги	Плановий рівень заробітної плати (з ЄСВ)
Робочі основні	Інженер-	5	Повна загальна середня освіта та професійна підготовка на виробництві, без вимог до стажу роботи	16500
Робочі допоміжні	Фахівець з спеціалізованого обслуговування (3414)	3	Професійно-технічна освіта, досвід роботи з відповідним обладнанням бажаний	13000
	Асистент (2310.2)	4	Вища освіта, професійні навички у сфері організації виробничого процесу, досвід роботи бажаний	10000
	Прибиральники виробничих приміщень (9132)	3	Повна середня загальна освіта, без спеціальних навичок, досвід	5000

			роботи не обов'язковий	
	Водій автотранспорт них засобів (8322)	4	Наявність посвідчення водія відповідної категорії, досвід роботи	9000
Спеціаліст и	Інженер- технолог (2149.2)	3	Повна вища освіта відповідного напряму підготовки (магістр, спеціаліст), досвід роботи бажаний	20 000
	Бухгалтер (3433)	2	Повна вища освіта відповідного напряму підготовки, досвід ведення документації обов'язковий	16 000
	Фахівець з біотехнології (3211)	3	Повна вища освіта відповідного напряму підготовки (магістр, спеціаліст), досвід роботи бажаний	20 000
	Фахівець з найму робочої сили (3423)	1	Повна вища освіта, бажано у сфері маркетингу. Досвід	15000

			роботи обов'язковий	
	Менеджер з продажів	2	Повна вища освіта у сфері маркетингу. Досвід роботи обов'язковий	15000+% з продажів
Молодший персонал обслуговування	Лаборант хіміко-бактеріологічного аналізу (8229)	6	Повна загальна середня освіта і професійна підготовка	13 000
	Менеджер в оптовій торгівлі (1452)	2	Повна вища освіта. Досвід роботи у сфері планування та управління виробничим процесом бажаний	11500+%
Керівники	Начальник зміни (1222.2)	3	Повна вища освіта відповідного напрямку підготовки (магістр, спеціаліст)	38 000
	Начальник цеху (1221.2)	1	Повна вища освіта відповідного напрямку підготовки (магістр, спеціаліст). Досвід роботи обов'язковий	38 000

	Директор малого промислового підприємства (1312)	1	Повна вища освіта відповідного напряму підготовки (магістр, спеціаліст). Досвід роботи обов'язковий.	55 000
	Головний інженер (1223.1)	1	Повна вища освіта відповідного напряму підготовки (магістр, спеціаліст). Досвід роботи обов'язковий.	48 000
	Заступник директора (1229.1)	1	Повна вища освіта відповідного напряму підготовки (магістр, спеціаліст). Досвід роботи обов'язковий.	50 000
	Директор з кадрових питань та побуту (1232)	1	Повна вища освіта відповідного напряму підготовки (магістр, спеціаліст). Досвід роботи обов'язковий.	45 000

	Головний бухгалтер (1231)	1	Повна вища освіта відповідного напряму підготовки (магістр, спеціаліст). Досвід роботи обов'язковий.	47 000
--	---------------------------	---	--	--------

Джерела фінансування для підприємства, що працює, наведені у табл. 5.19, види інвестицій наведені у табл. 5.20.

Таблиця 5.19

Джерела фінансування для підприємства, що працює, за місцем їх виникнення

Запозичені	Власні
1) кредити фінансових установ - вітчизняних – «Приватбанк»	- прибуток, одержаний від попередньої діяльності; - амортизаційний фонд підприємства

Таблиця 5.20

Види інвестицій

Фінансові	З власних джерел
- Довгостроковий кредит від вітчизняного банку	- Амортизація нематеріальних активів; - Дохід від реалізації товару; - Торгова націнка на продукцію

Техніко-економічні показники проекту наведені у табл. 5.21.

Таблиця 5.21

							Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			124

Техніко-економічні показники проекту

Показники	Одиниця виміру	Умовне позначення, формула розрахунку
1. Річний обсяг реалізації ідеї, технології, методики (на період впровадження)	од	В 10 000
2. Середньорічна чисельність персоналу за списком (на процес розробки)	Осіб	$Ч_{сп} = Ч_{яв} \times К_{пер}$ $2 \times 3 = 6$
(на процес виходу на планову потужність)	Осіб	$5 \times 3 + 35 = 50$
3. у тому числі	Осіб	
- основних		5 осіб
- допоміжних		15 осіб
- спеціалісти		11 осіб
- молодший персонал обслуговування		8 осіб
- керівники		11 осіб
4. Середньорічний виробіток робітника (на процес розробки)	од/особу	$ППс.p. = В / Ч_{сп}$ $10\ 000 / 6 = 1666.66$
(на період виходу на планову потужність)	од/особу	$10\ 000 / 50 = 200$

5. Капіталовкладення у проект (на процес розробки) - всього - на одиницю продукції (на період виходу на планову потужність) - всього - на одиницю продукції	грн. грн/од	$K = O\Phi + O\delta K$ $40000 + 63400 = 103400$ $103400 / 100 = 1034$
6. Повна собівартість (на процес розробки): - всього - на одиницю продукції	грн. грн/од	$C = A + O\delta K$ $40000 + 63400 = 103400$ $103400 / 100 = 1034$
(на період виходу на планову потужність) - всього - на одиницю продукції	грн. Грн/од	$2225000 + 2090000 = 5005000$ $5005000 / 10000 = 500.5$
7. Відносний прибуток (на процес розробки)	грн/од	$\Pi = Ц - C$ $1050 - 1034 = 16$
(на період виходу на планову потужність)	грн/од	$705 - 505.5 - 5 = 199.5$

8. Рентабельність (на процес розробки)	%	$P = (П/С) \times 100$ $16/1034 \times 100 = 1.54\%$
(на період виходу на планову потужність)	%	$199.5/500.5 \times 100 = 39.86\%$
9. Період повернення капіталовкладень (на процес розробки)	років	$T_{пов} = К/П$ $103400/(16 \times 100) = 64.62$
(на період виходу на планову потужність)	років	$5005000/(199.5 \times 10000) = 2.5$
10. Фондовіддача виробничих фондів (на процес розробки)	грн./грн.	$\Phi В = (Ц \times В) / ОФ$ $(1050 \times 100) / 40000 = 2.62$
(на період виходу на планову потужність)	грн./грн.	$(705 \times 10000) / 2225000 = 3.16$
11. фондоємкість (на процес розробки)	грн./грн.	$\Phi Є = 1 / \Phi В$ $1 / 2.62 = 0.381$
(на період виходу на планову потужність)	грн./грн.	$1 / 3.16 = 0.316$

12. Продуктивність праці (на процес розробки)	Люд*год	$ПП = B / (Ч_{сп} * T)$ $100 / (6 * 24 * 365) = 0.0019$
(на період виходу на планову потужність)	Люд*год	$10000 / (50 * 24 * 365) = 0.022$
13. Коефіцієнт економічної ефективності (на процес розробки)	-	$E = П / К$ $(16 * 100) / 103400 = 0.015$
(на період виходу на планову потужність)	-	$(199.5 * 10000) / 5005000 = 0.398$

5.6. Концепція бізнес-моделі проекту та карта бізнес-процесів реалізації проекту

Карта бізнес-процесів виконання стартап-проекту наведена у табл. 5.22.

Таблиця 5.22

Карта бізнес-процесів виконання стартап-проекту

Стадія реалізації стартап- проекту	Бізнес-процеси	Характеристики		
		Задіяні ресурси	Орієнтован а тривалість процесу	Верхня межа фінансов их витрат

Етап 1. Розробка ідеї стартапу	Дослідження ринку споживачів, конкурентів; Визначення бізнес- стратегії компанії; Дослідження методів виробництва	Розробники, фахівці з різних галузей	3 міс	25 000
Етап 2. Реалізація ідеї	Пошук приміщень; Закупівля матеріалів; Проведення комунікацій; Будівництво/оснащен ня цехів; Проведення технологічного процесу; Контроль якості пробної партії/серії	Керівництво Персонал Персонал Приміщення обладнання	6 міс	2225000
Етап 3. Впровадженн я у виробництво	Організація повної виробничої лінії; Ведення документації, звітності; Затвердження обов'язків персоналу та графіку змін;	Приміщення Обладнання Персонал Керівництво	6 міс	2780000

	Контроль за виконанням обов'язків; Своєчасна виплата заробітної плати			
Етап 4. Масова реалізація	Укладення договорів з дистриб'юторами; Поставки товару; Створення та запуск рекламної кампанії	Консультація юриста Менеджери з продажів Менеджери Асистенти Водії	1-2 міс	2009000

Відповідальні за розробку та реалізацію стартап-проекту визначаються системним аналізом бізнес-процесів проекту. Системний аналіз бізнес-процесів стартапу наведена у табл. 5.23.

Таблиця 5.23

Системний аналіз бізнес-процесів стартапу

Функції	керівн ицтво	спеціалісти	Робочі допомі	Робочі основн	Молодий	Бухгалтер, фін д-р
Розробка технології	+	+	-	-	-	-
Дослідження ринку	+	-	-	-	-	-
Пошук інвесторів та співпраця з ними	+	-	-	-	-	-
Розробка фінансового плану	+	-	-	-	-	+
Ведення бухгалтерії	+	-	-	-	-	+

Пошук приміщень, закупка обладнання, матеріалів	+	-	-	-	-	+
Забезпечення виробничого процесу	-	+	+	+	+	-
Забезпечення ефективних продажів	+	+	-	-	-	-
Реклама/ зворотній зв'язок	+	+	-	-	+	-
Проведення, експлуатація комунікацій	-	-	+	-	-	-
Контроль якості партії	-	+	+	+	+	-
Договори з дистриб'юторами	+	-	-	-	-	+

5.7. Ризики стартап-проекту та методи управління ними

Ризики нової розробки поділяються на внутрішні та зовнішні відповідно до етапів реалізації стартап-проекту. Ризики наведені у табл. 5.24.

Таблиця 5.24

Ризики інноваційної розробки

Назва процесу/стадії реалізації стартапу	Бізнес-процеси	Зовнішні ризики	Внутрішні ризики

Розробка ідеї стартапу	Розробка стартап-проекту	Відсутність потреби у товарі	-
Реалізація ідеї	Закупівля матеріалів, пошук приміщень, пошук/найм кадрів, будівництво цехів	Зростання цін, банкрутство компаній-постачальників, інфляція	Збитки через нестачу досвіду у персоналу, неправильний розподіл ресурсів
Впровадження у виробництво	Організація виробничої лінії Ведення документації/звітності	Непередбачувані витрати, вихід з ладу складових виробничої лінії	Ризики з невчасними поставками складових, недостатній контроль за виробничим процесом
Масова реалізація	Укладення договорів з дистриб'юторами Поставки товару Реклама Участь у благодійній діяльності	Велика комісія Затримки доставки Неприйнятні умови дистриб'ютора Невірно обрана модель реклами товару, та відсутність результату	Недопоставки продукції в кількостях, що пропонується договорами Невиконання фінансових зобов'язань з обох сторін

За імовірністю настання та за впливом на очікуваний результат ризику оцінюють за такими критеріями: низька імовірність, середня імовірність та висока імовірність. Ризики інноваційної розробки та імовірність їх настання наведена у табл. 5.25.

Таблиця 5.25

Ризики інноваційної розробки та імовірність їх настання

Види ризиків	Назва ризику	Імовірність настання	Вплив на очікуваний результат
Зовнішні ризики			
Науково-технічний	Вихід з ладу складових виробничого процесу	Низька	Високий
Товарний	Відсутність необхідних ресурсів	Низька	Середній
Політичний	Збільшення кількості конкурентів	Низька	Середній
Культурний, соціальний	Відсутність зацікавленості споживачів	Низька	Високий
Економічний	Закриття підприємств-постачальників, дистриб'юторів	Середня	Високий

	Зростання цін на складові		
Внутрішні ризики			
Виробничий	Непередбачувані витрати	Низька	Високий
Персонал	Звільнення кваліфікованих кадрів Відсутність необхідного рівня кваліфікації у персоналу	Низька	Середній
Виробничий	Неоптимізована організація виробничого процесу	Низька	Високий
Організаційний	Неефективний менеджмент та управління	Низька	Високий

За результатами табл. 5.25 розроблена матриця оцінки ризиків, що наведена у табл. 5.26.

Таблиця 5.26

Матриця оцінки ризиків

За впливом ризиків на очікуваний результат	За імовірністю настання ризиків
---	--

Критерій ризику	Числове значення	Низька ймовірність	Середня ймовірність	Висока ймовірність
		1	2	3
Високий рівень впливу	3	15 (5*3)	18 (6*2)	9*
Середній рівень впливу	2	8 (4*2)	4*	6*
Низький рівень впливу	1	1*	2*	3*

На основі розроблених ризиків розробляється план заходів управління ризиками, визначаються відповідальні за управління кожним з видів ризиків, період усунення ризику або виконання методу для усунення ризику відповідна інформація наведена у табл. 5.27.

Таблиця 5.27

План заходів управління ризиками

Назва ризику	Назва методу управління ризиком	Відповідальні виконавці	Період виконання/ застосування методу	Очікувані результати від впровадження методів управління

Відсутність зацікавленості споживачів у товарі	Зміна маркетингової моделі компанії, рекламної стратегії	Менеджери з продажів	Від перших отриманих результатів рекламної кампанії, незадовільного результату	Збільшення залученості споживачів, підвищення обсягів продажів
Звільнення кваліфікованих кадрів	Пошук нових кадрів, особливо на ключові позиції Проведення конкурсу на високі посади	HR-менеджери Директор з персоналу	У непередбачуваних умовах втрати кадрів	Повне укомплектування персоналу, особливо на високі відповідальні посади, проведення курсів підвищення кваліфікації для нового персоналу
Вихід з ладу складових виробничого процесу	Швидкий пошук заміни/альтернативних варіантів з мінімальними затримками виробництва	Директор, заступник директора, фінансовий директор, директор з персоналу	У максимально швидкі строки	Максимально можливе швидке відновлення виробничого процесу з мінімальними втратами

Закриття підприємств-постачальників	Пошук альтернативних постачальників	Директор, заступник директора	До кількох тижнів	Заклучення договорів з постачальниками для забезпечення безперебійних поставок сировини
Збільшення кількості конкурентів	Пошук нових методів вдосконалення, переваг над конкурентами Наукові дослідження для вдосконалення технології виробництва; Вихід на іноземний ринок	Директор, заступник директора, директор з персоналу, розробники спеціалісти	Від початку запуску серійного виробництва	Технологічні, маркетингові переваги над конкурентами, розширення ринку збуту

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літератури з виробництва типових технологічних схем розробки та виробництва імуноферментних тест-систем для виявлення IgG-антитіл до збудника краснухи.

2. Обрано технологію виробництва, що включає отримання вірусного лізату за допомогою культури клітин Vero/SLAM, тобто зараження клітин Vero/SLAM вірусом краснухи та сорбцію вірусного антигену у 96-лункових планшетах, приготування всіх компонентів тест-систем, окрім контрольних позитивних та негативних зразків, які закупаються окремо у медичних закладах та ретельно перевіряються згідно встановлених норм. Концентрація антигену в позитивному контрольному зразку становить 10 МЕ/мл.

3. Надано характеристику сировини - основної та допоміжної, матеріалів, що використовуються у виробництві імуноферментної тест-системи, характеристику продукції у готовому вигляді та основні принципи стандартизації згідно НТД.

4. Розроблено технологічну схему виробництва імуноферментної тест-системи, що включає допоміжні роботи та основні технологічні процеси. До допоміжних робіт належать санітарна підготовка виробництва, підготовка повітря, води знесоленої, підготовка допоміжних та робочих розчинів, що надалі використовуються у технологічних процесах приготування основних компонентів. До основних технологічних процесів належать підготовка клітин Vero/SLAM, власне виробництво імуносорбенту, його сорбція у лунках планшетів, приготування інших компонентів тест-систем, розлив їх у флакони різних об'ємів, закупорка кришками, маркування, пакування.

5. На основі технологічної схеми розроблено апаратурну схему виробництва з зображенням апаратів, які задіяні у виробничому процесі.

6. Визначено собівартість одиниці продукції тест-системи, що становить 505

					МД.162.БТ-5103.02.00			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	ВИСНОВКИ	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розроб.	Тагієва А.Д.					Д	138	144
Конс.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівн.	Жолнер Л.Г.							

грн/од. Вартість загальних витрат на виробництво імуноферментної тест-системи на етапі розробки ідеї становить 103400 грн, на етапі виходу на планову потужність – трохи більше 5 млн грн.

7. На основі проведеного аналізу ринку було розроблено особливу бізнес-модель реалізації продукції, яка передбачає, що кожні 5 грн з проданої одиниці продукції буде направлена у дитячий фонд «Таблеточки».

						Арк.
						139
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анджапаридзе О.Г., Червонский Г.И.-. // Краснуха - М - 1975.- 99 с.
2. Эпидемиологический надзор за инфекциями TORCH-группы на основе современных технологий лабораторной диагностики. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Марданлы Сейфаддин Гашим Оглы - Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2016. – 234 с.
3. Балаев Н.В., Юминова Н.В., Контаров Н.А. и др. Диагностика синдрома врожденной краснухи в современной клинической практике. // Журнал инфектологии. -2009. - Т. 1, № 2. - С. 10-11.
4. Семенов В. М., Астапов А. А., Дмитраченко Т. М. Краснушная инфекция. – М., 1994.
5. Паспорт безпечності. - Складений згідно ДСТУ ГОСТ 30333:2009. - DIA®-Rubella-IgG+DIA. - // DiprophMed.
6. СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення.
7. Давлетбаева Л.Р. Валидация количественных иммуноферментных тест-систем для контроля качества иммунобиологических стандартов. - Дис. канд. биол. наук - 2007 - с. 147. Антипова А.А. Значение лабораторной диагностики краснушной и паравирусной инфекций в период элиминации краснухи: Автореф. дисс. ... кта. биол. наук. М, 2013. – 16 с.
8. Домонова И.А. Роль молекулярных методов диагностики TORCHинфекций// www.md2010.org/files/presents/s20/c20-5.pdf
9. Заргарьянц А.И., Селезнева Т.С.,Титова Н.С. Краснуха: современная ситуация // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.– 2001. – № 1 (01).

					МД.162.БТ-5103.02.00			
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	Стадія	Аркуш	Аркушів
Розроб.	Тагієва А.Д.					Д	140	144
Конс.						КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБТ		
Керівн.	Жолнер Л.Г.							

10. Совершенствование лабораторной диагностики краснухи в условиях проведения массовой вакцинопрофилактики. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Гафаров Рамиз Рафикович. - Федеральное государственное бюджетное учреждение «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Российской академии медицинских наук. – Москва, 2014.
11. Иммунологические биочипы для параллельного определения поверхностных антигенов и морфологического исследования клеток/ А.В. Шишкин, И.И. Шмырев, С.А. Кузнецова и др. // Биолог. мембраны. – 2008. – №4. – С. 277-284.
12. Иммуноферментный анализ [пер. с англ.] / под ред. Т. Нго и Г. Ленхоффа. - М.: Мир, 1988. - 446 с.
13. Кривицкая В.З., Ж.В. Бузицкая, В.Л. Максакова и др. Определение диагностических параметров отечественных иммуноферментных тестсистем в сравнении с зарубежными аналогами при выявлении антител к вирусу краснухи в сыворотках крови. // Клиническая лабораторная диагностика, 2010 - №2 - с.35-39.
14. Краснуха и синдром врожденной краснухи: информ. сб. - М.-СПб. Pasteur Merieux Connaught. -1997. - 64 с.
15. Мотузова Е.В. Оценка качества иммуноферментных тест-систем разных производителей для выявления антител к вирусам кори и краснухи. // Дис. канд. биол. наук - 2009 - Москва - 166 с.
16. Носик Н.Н. Лабораторная диагностика вирусных инфекций/ Н.Н. Носик, В.Т. Стаханова // Клин, микробиология и антимикроб, химиотерапия. - 2000. - Т. 2, № 2. - С. 70-78.
17. Руководство по лабораторной диагностике кори и краснухи. Вторая редакция,- 2005. -115с- Дата обращения: 26.06.13. - Загл. с экрана.

18. Висницкий Н.Н. Разработка технических условий получения краснушного диагностикума для РТГА и его использование для диагностики краснухи у беременных / Н.Н. Висницкий, Ю.П. Рыкушин // Актуальные проблемы диагностики и профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи: материалы науч.-практ. конф. - М., 1992. — С. 39-41.
19. Enders, G. and F. Knotek, Rubella IgG total antibody avidity and IgG subclass-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. *Infection*, 1989. 17(4): p. 218-26
20. Condorelli, F., et al., Detection of immunoglobulin G to measles virus, rubella virus, and mumps virus in serum samples and in microquantities of whole blood dried on filter paper. *J Virol Methods*, 1994. 49(1): p. 25-36.
21. Enders, G. and F. Knotek, Rubella IgG total antibody avidity and IgG subclass-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. *Infection*, 1989. 17(4): p. 218-26
22. Vyse, A.J. and L. Jin, An RT-PCR assay using oral fluid samples to detect rubella virus genome for epidemiological surveillance. *Mol Cell Probes*, 2002. 16(2): p. 93-7.
23. Abernathy E.S., J.M. HuEbschen, C.P. Mulleret et al. "Status of Global Virologic Surveillance for Rubella Viruses" // *J.Inf.Dis* - 2011- vol.204 - P.524-532.
24. Frey T.K. "Molecular biology of rubella virus". // *Adv Virus Res* 1994; vol. 44- p.69-160.
25. Robertson, S.E., et al., Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica*, 2003. 14(5): p. 306-15.
26. Murray, P.R., et al., *Medical Microbiology*. 3 ed. 1998: Mosby-Year Book.
27. Grangeot Keros L., Pillot J., Daffos F., Forester F. // *J. Infect. Dis.* – 1988. – Vol. – 158. – P 138-143.
28. Valoup-Fellous C., Grangeot Keros L. // *Clin. Vac. Immunol.* – 2007. – Vol. 14.

– P. 644-647.

29. Eggers M., Enders M., Strobel S. et al. "A novel and rapid method for determination of rubella virus immunoglobulin G avidity. // Clin.Microbiol.Infect. 2005 - vol.11 - p.21-33.
30. Hedman K., Seppala I. "Recent rubella virus infection indicated by a low avidity of specific IgG." // J.Clin.Immunol. 1988 - vol.8 - p.214-221.
31. Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses. Wkly Epidemiol Rec, 2005. 80(14): p. 126 – 132.
32. Організація будівельного виробництва. П. Григоровський, канд. техн. наук; А. Котляренко, О. Молодід, канд. техн. наук; О. Мурасьова, О. Пресіч, В. Садовський, канд. техн. наук. – Державні будівельні норми. – Київ, 2016.
33. Організація будівництва. С.А. Ушацький, Ю.П. Шейко, Г.М. Тригер та ін.; За редакцією С.А. Ушацького. 0-64 Підручник. – К.: Кондор, 2007. – 521 с.
34. Загальні принципи забезпечення надійності та конструктивної безпеки будівель, споруд, будівельних конструкцій та основ ДБН В.1.2-14-2009. - Розробники: В. Гордєєв, докт. техн. наук; М. Микитаренко, канд. техн. наук; А. Перельмутер, докт. техн. наук (науковий керівник); В. Шимановський, чл.-кор. НАН України; О. Шимановський, докт. техн. Наук. С. 32.
35. Chaye H.H., Mauracher C.A., Tingle A.J. and S. Gillam. "Cellular and humoral immune responses to rubella virus structural proteins E1, E2, and C." // Journal of clinical microbiology 1992- vol.30 (9) - p. 2323-2329.
36. Best J. M. and Banatvala J.E. "Serum IgG and IgM responses in postnatally acquired rubella." // Lancet 1969 - vol.1 - p.65-68.
37. Dimech W., N. Arachchi, J. Cai, et al. "Investigation into Low-Level Anti-Rubella Vims IgG Results Reported by Commercial Immunoassays." // Clin.Vac.Immunol - 2013 - vol.20 - p.255-261.