

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
“КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО ”**

Факультет біотехнології і біотехніки

Кафедра промислової біотехнології

"На правах рукопису"

УДК 606:515

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 Лактіалє Уро у капсулах

Виконала:

студентка 2 курсу, групи БТ-91мп

Герасимчук Аліна Сергіївна

(прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Керівник: ст. викладач кафедри промислової

біотехнології, к.т.н. Тітова Лариса Олександрівна

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

(підпис)

Консультант по апаратурній схемі виробництва:

к.т.н., доцент Шибєцький 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. лабораторії біопалив та інновацій в зеленій

енергетиці відділу геноміки та молекулярної біотехнології

Державної установи «Інститут харчової біотехнології та

геноміки НАН України», к.б.н., Іванова Тетяна Сергіївна

(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 і біотехніки

Кафедра промислової біотехнології

Рівень вищої освіти - другий (магістерський)

Спеціальність 162 – Біотехнології та біоінженерія

Освітньо-професійна програма Біотехнології

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри промислової
біотехнології

(підпис)

Тетяна ТОДОСІЙЧУК

(ініціали, прізвище)

“16” вересня 2020 р.

ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію студентці

Герасимчук Аліні Сергіївні

1. Тема дисертації Виробництво Лактіале Уро у капсулах

науковий керівник дисертації Тітова Лариса Олександрівна

к.т.н., ст. викладач

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

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

3. Об’єкт дослідження технологія виготовлення пробіотичного препарату
Лактіале Уро

4. Вихідні дані призначення продукту – дієтична добавка для профілактики
рецидивних інфекцій сечовивідних шляхів; форма випуску – капсули;
потужність виробництва - 53 666 упаковок/рік;
препарат повинен відповідати Наказ МОЗ України від 19.12.2013 №1114 «Про
затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок»

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 А1: технологічна схема, апаратурна схема, будівельна схема

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	01.11.2020 – 04.11.2020	
2	Техніко-економічне обґрунтування	04.11.2020 – 07.11.2020	
3	Розробка технологічної схеми	07.11.2020 – 13.11.2020	
4	Розробка апаратурної схеми	13.11.2020 – 17.11.2020	
5	Технологічна частина	17.11.2020 – 20.11.2020	
6	Старт-ап	20.11.2020 – 24.11.2020	
7	Будівельна частина	24.11.2020 – 26.11.2020	
8	Розробка будівельної схеми	26.11.2020 – 03.12.2020	
9	Оформлення магістерської дисертації	03.12.2020 – 11.12.2020	

Студентка

Аліна ГЕРАСИМЧУК

Науковий керівник

Лариса ТІТОВА

РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація складається зі 123 с., 4 рис., 32 табл., 89 посилань.

Метою роботи є вдосконалення технології та проектування виробництва пробіотичної дієтичної добавки Лактіале Уро у капсулах, що випускається АТ «Фармак».

Окрім того, що інфекції сечовидільних шляхів широко поширені серед населення, важливою проблемою є зростаючий ризик резистентності до антибіотичних препаратів внаслідок того, що приблизно 25% всіх рецептів антибіотиків використовуються для лікування інфекцій сечовивідних шляхів. Це зумовлює актуальність даного проекту.

У роботі наведений перелік нормативно-технічної документації на сировину, проміжні продукти та готову продукцію.

У магістерській дисертації наведено розроблену технологічну та апаратурну схеми виробництва, а також наведено детальний опис всіх стадій виробничого процесу. Також наводяться критичні точки та параметри контролю виробництва.

У роботі представлено будівельну схему виробничих приміщень для виробництва Лактіале Уро у капсулах.

У ході написання дисертації також було розраховано основні економічні показники виробництва, зокрема виробничу потужність та собівартість готової продукції.

ПРОБІОТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ, ЛАКТІАЛЕ УРО, ЛАКТОБАКТЕРІЇ,
КАПСУЛИ, ДІЄТИЧНА ДОБАВКА

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата	РЕФЕРАТ	Літ.	Арк.	Акрушів
Розроб.		Герасимчук А.С.					4	123
Конс.								
Реценз.								
Керівник		Тітова Л.О.						
Затверд.						КПІ ім. І. Сікорського, ФБТ		

ABSTRACT

The master's thesis consists of 123 pages, 4 figures, 32 tables, 89 references.

The aim of the work is to improve the technology and design of the production of the probiotic dietary supplement Lactiale Uro in capsules produced by "Farmak".

In addition to the widespread prevalence of urinary tract infections in the population, the growing risk of antibiotic resistance is an important concern due to the fact that approximately 25% of all antibiotic prescriptions are used to treat urinary tract infections. This determines the relevance of this project. The paper contains a list of regulatory and technical documentation for raw materials, intermediate products and finished products.

In the master's thesis, the developed technological and hardware production schemes are presented, as well as a detailed description of all stages of the production process. The critical points and parameters of production control are also given.

The work presents a construction diagram of production facilities for the production of Lactiale Uro in capsules.

In the course of writing the dissertation, the main economic indicators of production were also calculated, in particular, production capacity and the cost of finished products.

PROBIOTICS, LACTIALE URO, LACOBACTERIA, CAPSULES, DIET SUPPLEMENT

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата	ABSTRACT	Літ.	Арк.	Акрушів
Розроб.		Герасимчук А.С.					5	123
Конс.								
Реценз.								
Керівник		Тітова Л.О.						
Затверд.						КПІ ім. І. Сікорського, ФБТ		

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИНУ, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ.....	10
РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ	14
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	19
3.1. Склад підприємства та режим його роботи.....	19
3.2. Характеристика кінцевої продукції виробництва.....	21
3.3. Обґрунтування вибору технологічної схеми виробництва	24
3.4. Характеристика біологічного агенту	33
3.4.1. Морфолого-цитологічні ознаки.....	33
3.4.2. Культуральні ознаки	33
3.4.3. Фізіолого-біохімічні ознаки	36
3.5. Характеристика сировини і матеріалів	38
3.6. Опис стадій технологічного процесу	43
3.7. Технологічна схема виробництва.....	61
3.8. Апаратурна схема виробництва.....	61
3.9. Матеріальний баланс виробництва	67
3.10. Контроль виробництва	68
3.11. Відходи виробництва: технологічні та вентиляційні, їх використання та знешкодження.....	75

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ						
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата	ЗМІСТ						
Розроб.	Герасимчук А.С.										
Конс.											
Реценз.											
Керівник	Тітова Л.О.										
Затверд.											
					Літ.		Арк.		Акрушів		
							6		123		
					КПІ ім. І. Сікорського, ФБТ						

РОЗДІЛ 4. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА.....	77
4.1. Генеральний план цеху	77
4.2. Теплопостачання	80
4.3. Вентиляція.....	81
4.4. Водопостачання	83
4.5. Каналізація	83
4.6. Енергопостачання.....	84
РОЗДІЛ 5. СТАРТАП ПРОЕКТ	86
5.1. Резюме стартап-проекту	86
5.2. Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу	89
5.3. Визначення ключових факторів успіху проекту.....	94
5.4. Визначення потенційних споживачів.....	96
5.5. Ціна пропозиції на ринку	99
5.6. Концепція бізнес-моделі проекту та карта бізнес-процесів реалізації проекту	106
5.7. Ризики стартап-проекту та методи управління ними.....	108
ВИСНОВКИ.....	112
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	114

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						7
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ВСТУП

Інтерес до проблем мікробної екології та пробіотичної терапії досяг такого розмаху, що на Міжнародному конгресі з медицини пробіотиків, який відбувся в 2001 р. у США, було запропоновано назвати XXI ст. «Ерою пробіотиків». Передбачається, що у найближчі десятиліття препарати і продукти пробіотичного спрямування більш ніж на третину зменшать споживання людством медикаментозних хіміопрепаратів, особливо тих із них, які використовуються з профілактичною метою.

Нині пробіотики на основі живої фізіологічної флори людини розглядаються як ефективний метод відновлення складу та функцій її нормальних мікробіоценозів, а поява нової науково обґрунтованої інформації з цього питання створює величезні перспективи для поповнення арсеналу пробіотиків новими ефективними бактеріотерапевтичними препаратами.

При цьому проблема лікування та профілактики рецидивних інфекцій сечовидільних шляхів є досить гострою та потребує ефективних рішень. Рівень захворюваності досить високий і особливо ця проблема актуальна для жінок. На даний момент лікування виключно антибіотиками несе можливі негативні наслідки пов'язані з виникненням резистентності штамів до різних препаратів. Тому пошук нових ефективних та інноваційних методів лікування є актуальним.

Даний напрямок у терапевтичній медицині є досить новим та потребує більш детальних досліджень, проведення глибоких клінічних досліджень тощо. Проте пробіотичні препарати у комплексі з антоціанідинами журавлини активно використовують у якості харчових добавок. На фармацевтичному ринку України такого роду препарат представлений лише одним виробником – АТ «Фармак».

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ						
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата	ВСТУП				Літ.	Арк.	Акрушів
Розроб.		Герасимчук А.С.									
Конс.										8	123
Реценз.									КПІ ім. І. Сікорського, ФБТ		
Керівник		Тітова Л.О.									
Затверд.											

Дане підприємство не займається безпосереднім виготовленням напівпродукту у вигляді ліофільно висушеної біомаси лактобактерій. Проте враховуючи перспективність даного препарату організація цеху з виготовлення за повним циклом є доцільною і дане рішення є економічно оправданим.

Оскільки даний препарат зарекомендував себе як ефективний засіб для профілактики рецидивів ІСШ та супутній препарат при лікуванні ІСШ, відповідає необхідним стандартам якості, а також має прийнятну ціну, то виготовлення даного препарату є **актуальним**.

Саме тому **метою** даного дипломного проекту було вдосконалення технології виготовлення даного препарату.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						9
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

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

Готовим продуктом є пробіотичний препарат Лактіале Уро. Даний препарат не належить до лікарських засобів, а класифікується як дієтична добавка для підтримання здоров'я сечовидільної системи. Таким чином, основними нормативно-технічними, які підтверджують дозвіл на реалізацію препарату на території України є Закон України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів», а також Наказ МОЗ України від 19.12.2013 №1114 «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок» [1, 2].

Відповідно до наведеного вище указу на етикетці дієтичної добавки слід зазначати:

- 1) назву харчового продукту - «дієтична добавка»;
- 2) назву категорій окремих поживних або інших речовин, що характеризують продукт або які вказують на походження таких окремих поживних або інших речовин;
- 3) кількість (порцію) дієтичної добавки, рекомендовану для щоденного споживання;
- 4) попередження не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання;
- 5) вказівку про те, що дієтичні добавки не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування;
- 6) застереження про те, що продукт потрібно зберігати в недоступному для дітей місці.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Герасимчук А.С.			Розділ 1.Нормативно-технічна документація на сировину, проміжні продукти та на готову продукцію	Літ.	Арк.	Акрушів
Конс.							10	123
Реценз.						КПІ ім. І. Сікорського, ФБТ		
Керівник		Тітова Л.О.						
Затверд.								

При виробництві будь-якого біотехнологічного продукту важливу роль відіграє вода, яка при цьому має відповідати вимогам відповідної нормативної документації. При виробництві даного пробіотичного препарату використовується вода питна та вода очищена.

Підприємство використовує воду питну, джерелом якої є природна вода, при цьому важливим, але не обов'язковим елементом технології є звільнення її від присутніх домішок. Питна вода контролюється відповідно до вимог ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая», а також ДСанПіН №136/19400 «Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості господарсько-питного водопостачання», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 грудня 1996 р. №383 [3, 4].

Воду очищену отримують з води питної з використанням різноманітних методів або їх сукупності: дистиляції, іонообміну, фільтрації, зворотного осмосу. В межах фармацевтичного виробництва якість даного типу води забезпечується Фармакопейною статтею ФС 1.4-389 «Вода очищена» [5].

Не менш важливим є контроль якості повітря, вимоги до якого наведені у ДСТУ ISO 14644-1:2009 «Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря». У даному стандарті наведено класифікацію чистих приміщень, відповідно до ступеня чистоти повітря у ньому, методи визначення та порядок позначення класів чистоти [6].

До матеріалів та сировини належать речовини, які використовуються для приготування поживного середовища, входять до складу АФІ та допоміжних речовин, що використовуються при в процесі капсулювання. Кожен з компонентів повинен контролюватися окремим нормативним документом, в основному ДСТУ чи ТУ.

Якщо розглядати варіант організації виробництва даного пробіотичного препарату на території України, то важливими нормативно-технічними документами є ДСТУ 3803-98 «Біотехнологія. Терміни і визначення» та ДСТУ 2424-94 «Промислова мікробіологія. Терміни та визначення» [7, 8]. При роботі з мікроорганізмами у лабораторії слід дотримувати вимог ДСП 9.9.5.-080-02

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						11
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

«Правила влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю» [9].

При утилізації відходів виробництва слід врахувати норми ДСП-201-97 «Державні санітарні правила охорони атмосферного повітря населених місць (від забруднення хімічними та біологічними речовинами)» [10].

В процесі організації роботи на підприємстві слід врахувати вимоги ДСН 3.3.6.042-99 «Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень» [11].

Важливе значення надається будівельним нормам та правилам. До них належать [12-15]:

1. ДБН В.2.2-28:2010 «Будинки адміністративного та побутового призначення»
2. СНиП 2.09.03-85 «Споруди промислових підприємств. Зміна № 1 (національна)»
3. СНиП 2.09.02-85 «Виробничі будівлі. Зі змінами»
4. СНиП 2.11.01-85 «Складські будівлі».

Підприємство повинне бути безпечним для працівників та в цілому оточуючого середовища і різні види безпеки контролюються наступними нормативно-технічними документами [16-22]:

1. ГОСТ 12.0.003-74 «Небезпечні та шкідливі виробничі фактори. Класифікація»
2. ДСТУ 7748:2015 «Безпека праці. Біологічна безпека. Загальні вимоги»
3. ДСТУ 7237:2011. «Система стандартів безпеки праці. Електробезпека. Загальні вимоги та номенклатура видів захисту»
4. ГОСТ 27.001-95 «Система стандартів Надійність в техніці. Основні положення»
5. ДСТУ-Н Б В.2.3-21:2008 «Магістральні трубопроводи. Настанова. Визначення залишкової міцності магістральних трубопроводів з дефектами»

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		12

6. ГОСТ 12.1.005-88 «Загальні санітарно-гігієнічні вимоги до повітря робочої зони»
7. ДСанПіН «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу».

Окремо слід розглянути НТД, що забезпечують пожежну безпеку на підприємстві [23-28]:

1. ДБН В.2.5-56:2014 «Системи протипожежного захисту»
2. ДБН В.1.2-7-2008 «Система забезпечення надійності та безпеки будівельних об'єктів. Основні вимоги до будівель і споруд. Пожежна безпека»
3. ДСТУ 2272:2006. «Пожежна безпека. Терміни та визначення основних понять»
4. ДСТУ 3855-99 «Пожежна безпека. Визначення пожежної небезпеки матеріалів та конструкцій. Терміни та визначення»
5. ДСТУ 8829:2019 «Пожежовибухонебезпечність речовин і матеріалів. Номенклатура показників і методи їхнього визначення. Класифікація»

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		13

РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), які мікробіологічно визначаються як запальна реакція уротелію на мікробні патогени, відносяться до числа найбільш поширених бактеріальних інфекцій, від яких щорічно у всьому світі страждають близько 150 мільйонів людей. За оцінками, половина всіх жінок страждали ІСШ протягом свого життя, і до 50% з них будуть мати рецидив інфекції протягом наступного 6-місячного періоду. Обсерваційні дослідження показали, що середня частота рецидивів у жінок становить 2,6 інфекцій в рік. Захворюваність ІСШ у чоловіків значно нижча, ніж у жінок, з оціночною поширеністю протягом усього життя 13,7% [29, 30].

ІСШ широко поширені, викликають велику кількість амбулаторних консультацій та консультацій у відділеннях невідкладної допомоги і є основною причиною внутрішньолікарняних інфекцій та подальшої захворюваності, тим самим несучи великі фінансові витрати для системи охорони здоров'я. Однак більш важливим, ніж ці чинники, є зростаючий ризик резистентності до антибіотичних препаратів внаслідок поточного методу лікування пацієнтів, оскільки приблизно 25% всіх рецептів антибіотиків використовуються для лікування інфекцій сечовивідних шляхів [31]. Стійкість до антибіотичних препаратів в даний час є однією з найсерйозніших загроз безпеки пацієнтів у всьому світі. Європейський центр профілактики та контролю захворювань підрахував, що антибіотикорезистентність обходиться Європейському Союзу в 1,5 мільярда доларів у вигляді витрат на охорону здоров'я і втрат продуктивності щороку [32], а інфікування стійкими до протимікробних препаратів бактеріями може призвести до більш важких інфекцій, більш тривалого перебування в лікарні і збільшення смертності.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата	Розділ 2. Техніко- економічне обґрунтування	Літ.	Арк.	Акрушів
Розроб.		Герасимчук А.С.					14	123
Конс.								
Реценз.								
Керівник.		Тітова Л.О.						
Затверд.						КПІ ім. І. Сікорського, ФБТ		

В останні роки все більше набувають поширення методи лікування без застосування антибіотиків, особливо при рецидивних ІСШ у всьому світі, в результаті розвитку резистентності до антибіотиків, а також схильності пацієнтів до альтернативних методів лікування без антибіотиків. Серед цих підходів до лікування застосування пробіотиків є одним з перспективних напрямків.

Оскільки мікрофлора органів сечовивідної системи підлягає корекції, пробіотики, які запобігають і лікують сечостатевої інфекції, повинні містити види *Lactobacillus*. Механізм дії пробіотиків може включати підкислення поверхні слизової оболонки, інгібування адгезії патогенів, вироблення таких речовин, як вітаміни та імуномодулятори, а також синергетичну активність з імунною системою людини [33].

Деякі види *Lactobacillus* виробляють перекис водню і біосурфактанти, які також здатні підкислювати слизову оболонку [34]. Всі ці властивості роблять *Lactobacillus* кращим пробіотичним засобом для профілактики і лікування інфекцій сечовидільних шляхів.

Таким чином, Лактіале Уро є досить затребуваним на фармацевтичному ринку продуктом, який успішно використовується для підтримання та профілактики інфекцій сечовивідних шляхів.

Беручи до уваги статистику захворюваності на ІСШ, що наведена вище, то в Україні дана проблема турбує приблизно 10 млн жінок та 2,2 млн чоловіків. Виходячи з даних показників припустимо, що з даної кількості хворих потенційними споживачами нашого продукту є 30%, оскільки аналоги даного продукту відсутні на ринку України. Також слід врахувати, що препарат слід приймати курсами для запобігання рецидивів. Таким чином, згідно з наведеної інформації приблизний річний випуск препарату становить 56 тис. упаковок на рік, що рівнозначно 1,68 млн капсул.

Препарат Лактіале Уро належить українській компанії АТ «Фармак», проте субстанція препарату виготовляється фірмою АДМ Протексін Лімітед (Велика Британія) [35].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						15
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Загалом в Україні представлені такі виробники пробіотичних препаратів як ТОВ «ФЗ БІОФАРМА» та «Ензим» [36, 37]. Проте на даних підприємствах відсутній препарат з зарекомендованими властивостями, тому конкуренти у АТ «Фармак» відсутні.

Оскільки, на базі підприємства АТ «Фармак» відсутній відповідний цех та виробничої лінії, проте у компанії наявні пробіотичні препарати з різними терапевтичними ефектами у даному проєкті запропонована схема впровадження виробництва препарату безпосередньо на АТ «Фармак». Дане рішення економічно обґрунтоване, дозволить зменшити витрати на закупівлю сировини, а також позитивно вплине на рівень довіри споживачів до компанії та її статус серед фармацевтичних фірм. При цьому вдосконаленням існуючої системи є підбір максимально схожих за властивостями штамів з Української колекції мікроорганізмів.

Що стосується аналогів препаратів на ринку України, то вони відсутні. Так, наявні пробіотичні препарати «Біоспорин», «Біфідумбактерин», «Вітефлор», «Нормафлор» тощо. Проте дані препарати призначені виключно для нормалізації мікробіоценозу системи травлення та вирішення проблем пов'язаних з травною системою. Особливістю Лактіале Уро є те, що крім позитивного впливу на систему травлення людини, наявні в препараті лактобацили здатні очищувати потенційні резервуари уропатогенної *E. coli*. Пробіотичні препарати пригнічують розвиток патогенів шляхом створення конкуренції за рецептори та поживні речовини, прямим бактерицидним впливом, шляхом імунної модуляції та вироблення інгібіторних метаболітів. Серед механізмів дії лактобацил виокремлюють утворення пероксиду водню, ацидифікацію сечі та зміну рН в інтерстиції нирок, утворення поверхнево-активних речовин і антиадгезивних молекул, стимуляцію місцевого імунітету тощо (Рис. 2.1.) [38].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		16

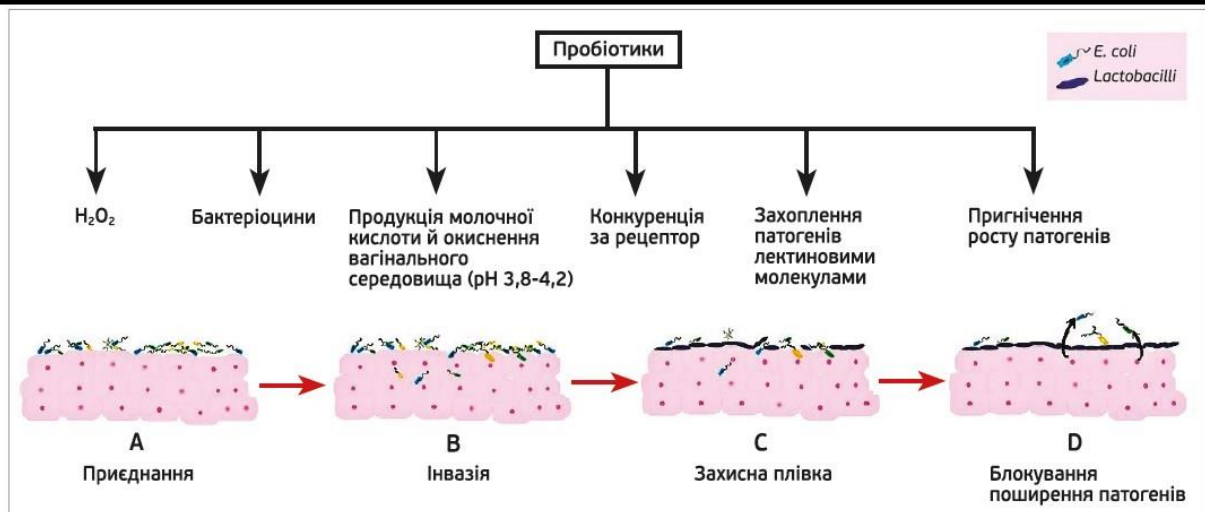


Рис. 2.1. Механізми впливу лактобацил на патогенну мікрофлору сечових шляхів [38]

Не менш важливим компонентом препаратом є антоціанідини журавлини. Антоціанідини журавлини допомагають усунути патогенні бактерії з сечовивідних шляхів. За результатами клінічного дослідження виявлено, що в комплексі з пробіотичними штамами екстракт журавлини сприяє відновленню кишечного та вагінального мікробіоценозів, пригнічує ріст і розвиток патогенної мікрофлори, блокує адгезію патогенів до уротелію, підвищує неспецифічну резистентність організму, запобігає ІСШ [39].

Екстракт журавлини з антоціанами підприємством в ході виробництва також закупляється, проходить контроль якості сировини, після чого поступає на етап капсулювання разом з ліофілізованим бактеріальним напівпродуктом.

Запропонована технологічна схема виробництва включає в себе наступні стадії, реалізовані на двох окремих підприємствах:

1. санітарна підготовка виробництва;
2. підготовка повітря та води;
3. підготовка поживних середовищ;
4. підготовка посівного матеріалу;
5. виробничий біосинтез;
6. одержання змішаної культури;
7. підготовка захисного середовища для висушування;

8. ліофільне висушування біомаси та отримання сухого напівпродукту;
9. контроль якості напівпродуктів;
10. капсулювання;
11. контроль готової продукції;
12. маркування, пакування і зберігання готового продукту.

Виробничу культуру вирощують методом глибинного культивування в реакторах. Реактори повинні бути оснащені паровою сорочкою. У реакторі проводять стерилізацію поживного середовища. Біореактор повинен бути обладнаний пристроями для вимірювання і регулювання температури, рН середовища, концентрації розчиненого кисню в культуральній рідині. Крім цього, біореактор обов'язково повинен бути забезпечений спеціальними опціями для подачі поживного середовища і вуглеводів, введення інокуляту, подачі розчинів, наприклад, розчину аміаку та пробовідбірника.

Проектоване виробництво забезпечене необхідною сировиною та матеріалами, організоване відповідно до існуючих стандартів.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		18

РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1. Склад підприємства та режим його роботи

Виробництво – це сукупність виробничих підрозділів, в яких здійснюються виробничі процеси певного виду. Відповідно до видів виробничих процесів виділяють виробництва: основне; допоміжне (інструментальне, енергетичне, ремонтне тощо); обслуговуючі господарства (транспортне, складське та ін.) [40]

Для роботи підприємства за найвищими стандартами у його складі містяться наступні допоміжні споруди:

1. котельня, що забезпечує підприємство гарячою водою;
2. центральна розподільча трансформаторна підстанція;
3. цех підготовки повітря;
4. цех підготовки води.

Енергетичне господарство підприємства служить для забезпечення процесу виробництва продукції електроенергією, паром, гарячою та холодною водою. Без цих складових виробничий процес неможливий [41].

Живлення електроенергією здійснюється від центральної підстанції заводу, яка розподіляє електроенергію по основним і допоміжним цехам. На кожен цех заводу йде дві гілки живлення з напругою 220В і 380В для побутових і промислових цілей відповідно.

На території заводу також розташовується котельня, в якій наявні два бойлери для отримання гарячої води для побутових цілей і для опалення цехів і побутових приміщень. Котли працюють на газу і обслуговуються кваліфікованим персоналом. Котельня обладнана необхідними контрольно-

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Герасимчук А.С.			РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	Літ.	Арк.	Акрушів
Конс.							19	123
Реценз.						КПІ ім. І. Сікорського, ФБТ		
Керівник		Тітова Л.О.						
Затверд.								

вимірювальними пристроями для забезпечення нормальної роботи і гарантії безпеки життя. Проводяться заходи щодо охорони праці і навколишнього середовища, дотримуються всі норми протипожежної безпеки.

На підприємстві діє служба контрольно-вимірювальних приладів (КВП), яка виконує всі необхідні дії щодо налагодження і контролю апаратів. Регулярно перевіряється точність роботи приладів, а в разі потреби проводиться заміна приладів і поточний ремонт.

Якість вентиляційного повітря на підприємстві забезпечується відповідно до ГОСТ 12.1.005-88 «ССБТ. Загальні санітарно-гігієнічні вимоги до повітря робочої зони» [41, 42].

До систем підготовки та транспортування повітря відносяться:

1. припливно-витяжні вентиляційні установки;
2. компресорно-конденсаторні блоки;
3. вузли регулювання холодо- і теплопостачання установок;
4. системи повітроводів з регулюючими елементами й ізоляцією;
5. повітророзподільники, фільтри, решітки.

Ці системи підготовки та транспортування повітря забезпечують нормовану чистоту повітря, кратність повітрообміну і температурно-вологісний режим, а також перепади тиску для запобігання повітрообміну між приміщеннями різних класів чистоти [42].

Для виробничих потреб передбачено отримання та використання води питної та води очищеної. За своїми показниками вода очищена повинна відповідати вимогам Державної Фармакопеї України.

До якості води дистильованої пред'являються високі вимоги стосовно її іонного складу: нормується вміст сухого залишку, хлоридів, сульфатів, аміаку, нітритів і нітратів, вуглекислого газу, кальцію, відновлюють речовин, важких металів та мікроорганізмів. У зв'язку з цим для її отримання застосовують двоступеневу систему водопідготовки на основі зворотного осмосу з обов'язковою попередньою підготовкою води, спеціальні види запірної і

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						20
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

регулюючої арматури, а також корпусу для розміщення мембран і трубопроводи, виконані за спеціальними вимогами [43].

На виробництві проводиться постійний контроль стічних вод. Відповідно до закону України «Про охорону навколишнього природного середовища» розроблено правила, вимоги до складу та властивостей стічних вод, що скидаються у систему міської каналізації. Лише у випадку, коли її показники задовольняють вимогам Правил, проводиться злив стічних вод підприємства [44].

Підприємство працює у безперервному режимі. При цьому графік роботи працівників позмінний (3 зміни по 8 годин).

3.2. Характеристика кінцевої продукції виробництва

Назва готового продукту: «Лактіале Уро»

Діючі нормативно-технічні документи: Закон України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів», Наказ МОЗ України від 19.12.2013 №1114 «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок»

Основне призначення продукції: Лактіале Уро є дієтичною добавкою для підтримання здоров'я сечовидільної системи.

Лактіале Уро – комплекс пробіотичних культур *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus plantarum* з вітаміном А та екстрактом журавлини. Капсули Лактіале Уро містять у складі живі ліофілізовані лактобактерії, які є складовою частиною нормальної мікрофлори кишечника людини та допомагають підтримувати здоров'я сечовивідних шляхів. У двох капсулах міститься мінімум 36 мг стандартизованого екстракту журавлини, який як відомо знижує адгезивну здатність патогенних бактерій. *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus plantarum* мають активність щодо поширених у сечовидільній системі патогенів – *E. coli* та *Enterococcus faecalis*. Ці лактобактерії мають високу антагоністичну

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						21
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

активність по відношенню до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів (ентеропатогенних кишкових паличок, протей, дизентерійних бактерій, сальмонел, коагулазопозитивних стафілококів та ін.) та кислотоутворюючу здатність, тим самим, здійснюють коригуючу дію на мікрофлору кишечника; мають здатність синтезувати вітаміни групи В (В₅ і В₁₂), підвищуючи імунологічну реактивність організму. Властивість штамів лактобактерій пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів показано в роботах різних авторів. Є дані, що доводять антибактеріальну активність *Lactobacillus acidophilus* щодо грампозитивних та грамнегативних збудників (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*), що було показано в ході досліджень *in vitro*. Бактерицидні властивості *Lactobacillus acidophilus* обумовлені наявністю специфічних антибіотичних речовин, дія яких посилюється в присутності молочної кислоти. У ряді досліджень було показано, що взаємодія лактобактерій з макрофагами стимулює продукцію інтерлейкінів (ІЛ) -1 β , ІЛ-10, інтерферону-гамма (ІФН γ) і фактору некрозу пухлин (TNF- α), які впливають на показники клітинного імунітету. Третій компонент капсул, вітамін А, сприяє нормальному функціонуванню імунної системи та має позитивний вплив на слизові оболонки. Регулярний прийом капсул «Лактіалє Уро» допомагає підтримувати вміст природних корисних мікроорганізмів в кишечнику, а також допомагає пригнічувати ріст потенційно патогенних бактерій, зменшуючи їхню здатність мігрувати з кишечника до сечовидільної системи [45].

Склад препарату: 1 капсула препарату містить:

1. Концентрат молочнокислих бактерій, що містить *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus plantarum* – 5.0×10^8 колонієутворюючих одиниць (КУО);

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						22
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

2. Екстракт журавлини, що містить 18 мг проантоціанідину (РАС) – 254 мг;

3. Вітамін А – 160 мкг.

Зовнішній вигляд: тверді, желатинові капсули, циліндричної форми з напівсферичними кінцями; вміст капсул – маса жовтувато-бежевого кольору різної інтенсивності, допускаються незначні грудочки.

Вологість напівпродукту: вміст води не більше 3,5%

Розчинність напівпродукту: При розчиненні в воді з розрахунку 1 мл на одну дозу повинен розчинятися протягом 3-5 хвилин з утворенням гомогенної суспензії.

pH напівпродукту: $5,5 \pm 0,7$

Мікробіологічна чистота: препарат не повинен містити сторонньої мікрофлори.

Форма випуску: по 1 дозі препарату у капсулі; у блістері міститься 15 капсул, по 2 блістери у пачці.

Маркування: На первинній упаковці вказують «Україна»; назву підприємства, його товарний знак та адресу; кількість капсул в упаковці; номер серії та термін придатності; умови зберігання. Зазначають, що препарат не є лікарським засобом і що його слід зберігати в недоступному для дітей місці. На етикетці групової тари додатково вказують кількість упаковок.

Маркування транспортної тари – за ГОСТ 14192-96.

Зберігання: зберігати в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 25°C, у недоступному для дітей місці.

Транспортування: усіма видами закритого транспорту при температурі не вище 25°C.

Термін придатності: 18 місяців.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						23
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.3. Обґрунтування вибору технологічної схеми виробництва

Нині існує досить широкий асортимент пробіотичних препаратів, проте науковці й виробничники продовжують дослідження з розроблення та створення дедалі ефективніших і досконаліших засобів корекції мікрофлори людини та тварин.

Очевидно, що ресурс монокомпонентних пробіотиків близький до вичерпання, вони поступово витісняються полікомпонентними препаратами з ширшим спектром дії.

Спосіб отримання медичних пробіотичних препаратів базується, як правило, на використанні технологічної схеми, що включає в якості основних стадій, крім процесу культивування штамів, стабілізацію бактеріальної культури і виготовлення лікарських форм. Стабілізація бактеріальної культури необхідна для забезпечення життєздатності клітин в препараті, що визначає термін його придатності.

Препарат Лактіале Уро містить два штами мікроорганізмів – *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus plantarum*. При цьому процес культивування даних штамів роздільний. Тобто ми окремо культивуємо кожен з цих мікроорганізмів, а потім отримуємо змішану культуру.

Після отримання змішаної культури до суміші слід додати захисне середовище, після чого ми можемо подавати суміш на сублімційне висушування.

З багатьох відомих способів збереження бактеріальних культур до придатних для масового виробництва лікарських форм пробіотиків відноситься ліофілізація – висушування із замороженого стану. Ліофільні висушування є надійним способом збереження біоматеріалів. Виживання клітин в цьому випадку забезпечується за рахунок природної здатності мікроорганізмів впадати в анабіоз при несприятливих умовах зовнішнього середовища. У ліофілізованих культурах значна частина бактерій зберігається в життєздатному стані протягом багатьох років, не втрачаючи при цьому біологічних властивостей.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						24
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Технічна доступність даного виду стабілізації бактеріальних культур забезпечила йому широке поширення, в тому числі у виробництві пробіотичних препаратів [46, 47].

Підвищення ефективності використання сублімаційної техніки при традиційному випуску пробіотиків у вигляді сухої біомаси у флаконах передбачає значне зниження тривалості операції ліофілізації препаратів і її уніфікацію [47].

Висушування із замороженого стану відрізняється від інших способів висушування тим, що вода при цьому видаляється з матеріалу шляхом перетворення льоду безпосередньо в пару, минаючи рідку фазу. Фізичні особливості цього знайшли відображення в численних синонімах, під якими даний процес згадується в літературі: ліофільне висушування, сублімація, сублімаційне висушування, висушування із замороженого стану, заморожування-висушування, молекулярна сушка [48, 49].

У звичайних умовах вода закипає і перетворюється на пару при температурі 100°C і атмосферному тиску 760 мм рт. ст. Якщо тиск над поверхнею води прогресивно зменшувати, то точка кипіння води буде знижуватися. При зниженні тиску до 4 мм рт. ст., що нижче пружності парів льоду при 0 °C, висушування буде відбуватися із замороженого стану [50].

При переході льоду безпосередньо в пару біологічний матеріал перетворюється в губчасту масу з білка і солей, об'єм якої дорівнює об'єму початкової замороженої маси. При цьому не допускається агрегація молекул білка і вплив на них високих концентрацій солей. Отриманий продукт доволі швидко і легко розчиняється. Успіх висушування в основному залежить від температури матеріалу. Вона повинна бути досить низькою, щоб уникнути відтавання препарату, і досить високою, щоб не гальмувати процес висушування.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						25
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Процес заморожування-висушування можна розділити на наступні стадії [50]:

1. Заморожування.
2. Первинне висушування або стадія сублімації.
3. Вторинне висушування або досушування і пакування.

Як уже зазначалося, попереднє заморожування запобігає денатурації білка в матеріалі, що висушується, а також перешкоджає його спінюванню при створенні глибокого вакууму в системі апарату.

Способи заморожування можна класифікувати наступним чином [50]:

1. Самозаморожування (заморожування шляхом випаровування).
 - 1.1. Швидке заморожування з видаленням з матеріалу газів
 - 1.2. Відцентрове заморожування у вакуумі
2. Попереднє заморожування.
 - 2.1. Статичне
 - 2.2. Пристінкове
 - 2.3. Відцентрове

Принцип самозаморожування зводиться до того, що в умовах достатнього вакууму при наявності хімічного поглинача водяної пари або охолодженої поверхні конденсатора рясно випаровується волога, швидко знижується температура і матеріал заморожується. Однак при швидкому зниженні тиску з матеріалу, що заморожується активно виділяються розчинені в ньому гази, обумовлюючи масивне спінювання. Це вкрай небажано, оскільки може привести до витікання рідини з ємності. Метод видалення газів полягає в тому, що тиск в сушильній камері знижують поступово до моменту, коли з'являються бульбашки газу, а потім його підтримують на одному рівні до повного припинення виділення газу. Подальше зниження тиску не супроводжується виділенням газів, і при досягненні достатнього вакууму рідина миттєво перетворюється в лід.

Активного спінювання можна також уникнути, поєднуючи зниження тиску з центрифугуванням препарату. При цьому лід утворюється в центрі матеріалу і

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						26
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

швидко поширюється на периферію. Додаткова сила, яка створюється центрифугуванням при зниженому тиску, збільшує поверхневий натяг і перешкоджає зародженню і виходу газових бульбашок назовні. Заморожування в цьому випадку відбувається без видалення газів. Для того щоб повністю запобігти спінюванню, достатньо надати ємності незначного прискорення: для ампули діаметром 25 мм швидкість обертання становить 700 оборотів в хвилину [50].

Попереднє заморожування найбільш часто використовують при ліофілізації біологічних препаратів. У зв'язку з тим, що сублімація здійснюється з поверхні замороженого матеріалу, на швидкість висушування впливають площа цієї поверхні і товщина шару. Матеріал, розлитий в ампули або флакони в невеликій кількості при товщині шару не більше 8-10 мм, можна заморожувати в вертикальному стані (статична заморожування). Найчастіше матеріал в ампулах заморожують в похилому положенні для збільшення площі поверхні. Більш раціональним для цього є рівномірний розподіл матеріалу по всій внутрішній поверхні посудини, що досягається повільним його обертанням майже в горизонтальному положенні в ємності з охолоджувальною сумішшю (пристінкове заморожування). Ряд виробництв використовують пристінкове заморожування шляхом швидкого обертання посудини з препаратом у вертикальному положенні у ванні з охолоджувальною рідиною або камері з низькою температурою повітря (відцентрове заморожування).

Для попереднього заморожування використовують повітряні холодильні камери, які забезпечують температуру від мінус 40 до мінус 60 °С, охолоджений спирт (з температурою від мінус 30 до мінус 60 °С, суміш спирту або ацетону з сухим льодом (з температурою мінус 78 °С). Для цих цілей можуть також використовуватися суміші льоду або снігу з рядом хімічних сполук (Табл. 3.1) [51].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						27
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 3.1. Температури, що створюються при змішуванні льоду і снігу з різними хімічними сполуками [51]

<i>Формула солі</i>	Кількість вагових частин на 100 частин снігу	Температура суміші, °С
<i>KCl</i>	30	-11
<i>CaCl₂</i>	30	-11
<i>NH₄Cl</i>	25	-15,8
<i>NH₄NO₃</i>	60	-17,3
<i>NaNO₃</i>	59	-18,5
<i>NaCl</i>	33	-21,2
<i>(NH₄)₂SO₄</i>	62	-19
<i>CaCl₂·6H₂O</i>	82	-21,5
<i>CaCl₂·6H₂O</i>	125	-40,3
<i>CaCl₂·6H₂O</i>	143	-55

Другим етапом ліофілізації є сублімація. Вона здійснюється за рахунок тепла, що надходить із зовнішнього середовища. Підведення тепла до матеріалу, що висушується здійснюється конвекційним і контактним шляхами, термовипромінюванням або поєднанням даних способів. Важливим моментом процесу сублімації є забезпечення відводу і конденсації водяної пари. Це здійснюється кріохімічним способом, заснованим на поглинанні водяної пари хімічними сполуками. Останні поміщають між сушильною камерою і колектором, щоб пари рідини, що відкачуються проходили через шар сорбуючого матеріалу. Такі хімічні речовини можуть утворювати з водою нові сполуки (оксид фосфору) або просто зв'язувати її без зміни властивостей (гіпс, сірчана кислота тощо). Вологопоглинаюча здатність різних сполук неоднакова і наведена у таблиці (Табл. 3.2) [51].

Таблиця 3.2. Вологопоглинаюча здатність деяких хімічних сполук [51]

<i>Речовина, що висушує</i>	Кількість водяної пари, що залишається в 1 дм³ повітря при 25 °С (мг) при швидкості 1-3 дм³/хв
<i>Фосфорний ангідрид</i>	0,000025
<i>Ідкий калій (плавлений)</i>	0,002
<i>Сульфат кальцію (гіпс)</i>	0,004
<i>Хлорид кальцію (в гранулах)</i>	0,14
<i>Сірчана кислота (95,1%)</i>	0,3

Як видно з Табл. 3.2, найкращим сорбентом водяної пари є фосфорний ангідрид. Для видалення 100 л води потрібно всього 0,5 кг цього з'єднання [51]. Однак він не регенерується на відміну від інших сорбентів, наприклад, гіпсу. Недоліком всіх сорбентів є зниження їх поглинання в міру насичення водою. Найбільш доцільно застосовувати їх для досушування попередньо ліофілізованих препаратів із залишковою вологістю від 6 до 8% або для висушування невеликих кількостей музейних та експериментальних культур.

Сублімація здійснюється тільки в умовах відносно високого вакууму, що досягається за допомогою вакуумних насосів і спеціальних герметичних камер.

Досушування препарату – заключна стадія ліофілізації. У клітинних суспензіях і біологічних матеріалах є вільна і зв'язана вода. У процесі сублімації видаляється вільна і частина зв'язаної води. Зв'язана вода має міцніший зв'язок з гідрофільними речовинами клітини. Залежно від властивостей препарату її вміст може бути порівняно високим. Видалення цієї фракції води і відбувається в процесі досушування. Однак сухий препарат повинен містити певний відсоток вологи, щоб уникнути структурних пошкоджень і денатурації білка. Відсоток залишкової вологості для різних висушених матеріалів коливається від 1 до 6% [51].

Всі сухі препарати мають високу гідрофільність, тому їх упаковка повинна проводитися в приміщенні з вологістю не більше 12-14%, флакони і пляшки

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						29
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

повинні закупорюється герметично, а ампули бажано запаювати під вакуумом [52].

Найпростіший пристрій для ліофілізації – ексікатор, куди поміщають заморожений матеріал та поглинач вологи і відкачують з нього повітря за допомогою насоса. Для ліофілізації великих обсягів біопрепаратів використовують спеціальні апарати: колекторні, камерні та камерно-колекторні.

Крім індивідуальної і групової чутливості до висушування збереженість бактерій в процесі зневоднення і подальшого зберігання залежить від ряду факторів: віку культури, умов культивування, складу поживного середовища для вирощування, режиму і способу ліофілізації, стабілізуючою середовища, величини залишкової вологості, умов зберігання тощо. [53, 54].

Значний вплив на чутливість мікробів до зневоднення мають умови культивування бактерій [55]. Вирощування при пониженій температурі сприяє тому, що мікроби стають більш чутливими до висушування, а аерація культур більшості видів аеробних мікроорганізмів збільшує їх стійкість до такого впливу [56]. Є дані, що додавання в середовище 2% гліцерину має сприятливий ефект при ліофілізації мікробів.

Гарантією успішного збереження мікробів у висушеному стані є неухильне дотримання всіх деталей процесу ліофілізації. У той же час і умови зберігання ліофілізованої культури в значній мірі впливають на життєздатність бактерій. Якщо сухі мікроби зберігаються в задовільних умовах, то їх відмирання відбувається дуже повільно. У міру зниження значущості впливу на виживаність бактерій фактори умов зберігання можна розташувати в наступному порядку: температура зберігання, залишкова вологість препарату, суспензійне середовище, газове середовище, наявність світла.

Температура зберігання найбільш значима з перерахованих факторів. Особливо несприятливою є висока температура: чим вона вища, тим нижчий показник виживання мікроорганізмів [50]. За даними С.Л. Степанової [57], через 48 місяців зберігання ліофілізованої культури при температурі від 2 °С до 6 °С

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						30
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

виживаність склала 18,6-51,2%, при температурі від 18°C до 22 °C – 0,01-0,5%, при 37 °C – життєздатними залишилися поодинокі бактерії. Подібні результати були отримані і багатьма іншими авторами. З наведених досліджень видно, що найбільш прийнятною можна вважати температуру зберігання від 2 °C до 6 °C [58].

Існує оптимальна вологість, що забезпечує тривале зберігання сухих бактерій, вона залежить від виду бактерій, складу захисного середовища, інших умов зберігання. Зберігання висушених культур при температурі від 2 до 6 °C призводить до того, що залишкова вологість має набагато менше значення, ніж в умовах кімнатної температури або при 37 °C [59]. Найбільш безпечною для життєздатності більшості бактерій є залишкова вологість 1-6% [60].

В середовища для суспендування культур, що піддаються ліофілізації, зазвичай вводять речовини, що зменшують відмирання мікроорганізмів в процесі заморожування, висушування і зберігання в сухому вигляді. З цією метою застосовуються різні речовини, які можуть відрізнятися переважно захисною дією відносно тільки окремих несприятливих чинників. З огляду на цей факт, краще застосовувати складні захисні середовища з двох або кількох компонентів.

Серед значної кількості захисних середовищ найбільш доцільно обрати одне універсальне середовище, оскільки на обраному нами підприємстві виготовляються різні види пробіотичних препаратів. Використання одного середовища в процесі ліофілізації різних видів мікроорганізмів зменшить навантаження на виробництво.

В якості моделі для відпрацювання оптимального уніфікованого складу захисного середовища був обраний лактобактерин, так як бактеріальна суспензія штаму *L. plantarum* 8P-A3 відрізняється високим вмістом клітин (до 10^{10} КУО/мл) і низькою температурою замерзання (не вище -40 °C), що створює труднощі при проведенні процесів заморожування і висушування зразків даного препарату [61].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						31
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

В ході дослідження було виявлено, що найбільш універсальним є сахарозо-желатино-молочне середовище. При цьому співвідношення компонентів у вихідній бактеріальній суспензії повинен бути наступним: бактеріальна суспензія – 9 частин, сахароза+желатин – 2 частини, молоко – 2 частини [61].

До теперішнього часу накопичений величезний досвід застосування методу ліофілізації для консервації мікробних культур. І в цілому він розглядається як метод, що забезпечує стабільність біологічних властивостей мікроорганізмів, а багаторічна практика підтверджує незамінність ліофілізації як способу тривалого підтримки живих мікроорганізмів без зміни їх властивостей [62].

Метод сублімаційного висушування відрізняється складністю апаратурного оформлення та потребує великих затрат, але використання його для обробки біологічних та фармацевтичних продуктів можна виправдати наступними причинами:

1. Сушка відбувається рівномірно, без утворення зовнішньої корки.
2. Кінцева вологість матеріалу може бути доведена до дуже низького рівня, при цьому матеріал не піддається негативній дії температури.
3. Волога видаляється при низьких температурах, що практично виключає термоінактивацію продукту.
4. Виключається контамінація матеріалу сторонніми бактеріями.
5. Зберігається стабільна структура матеріалу (не відбувається руйнування або конгломерації клітин).
6. Досягається максимальна життєздатність клітин.
7. Продукти сублімаційної сушки в герметичній упаковці можуть зберігатися довгий час при звичайній температурі .

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						32
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.4. Характеристика біологічного агенту

Для культивування лактобактерій, що входять до складу Лактіале Уро, було обрано штами з Української колекції мікроорганізмів: *Lactobacillus acidophilus* B-2706 та *Lactobacillus plantarum* B-2690 [63].

3.4.1. Морфолого-цитологічні ознаки

Представники даних видів лактобацил – це грампозитивні, нерухомі, круглі або стрижневі форми, що не утворюють спор [64].

Lactobacillus acidophilus аспорогенні палички з закругленими кінцями, не мають джгутиків. Розташовуються поодинокі, парами або у вигляді коротких ланцюжків; довжина паличок варіює від 2 до 20 мкм, товщина складає 0,8 мкм [65].

Клітини *Lactobacillus plantarum* являють собою стрижні з закругленими кінцями, прямі, зазвичай 0,9-1,2 мкм завширшки і 3-8 мкм в довжину; зустрічаються поодинокі, парами або формують короткі ланцюжки [66].

3.4.2. Культуральні ознаки

На щільних поживних середовищах лактобацили формують сферичні колонії, гладкі, непрозорі, іноді блискучі, опуклі, з рівними чіткими контурами (Рис. 3.1). Зазвичай колонії дрібні, але іноді їх розмір може перевищувати 4 мм в діаметрі [67].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						33
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

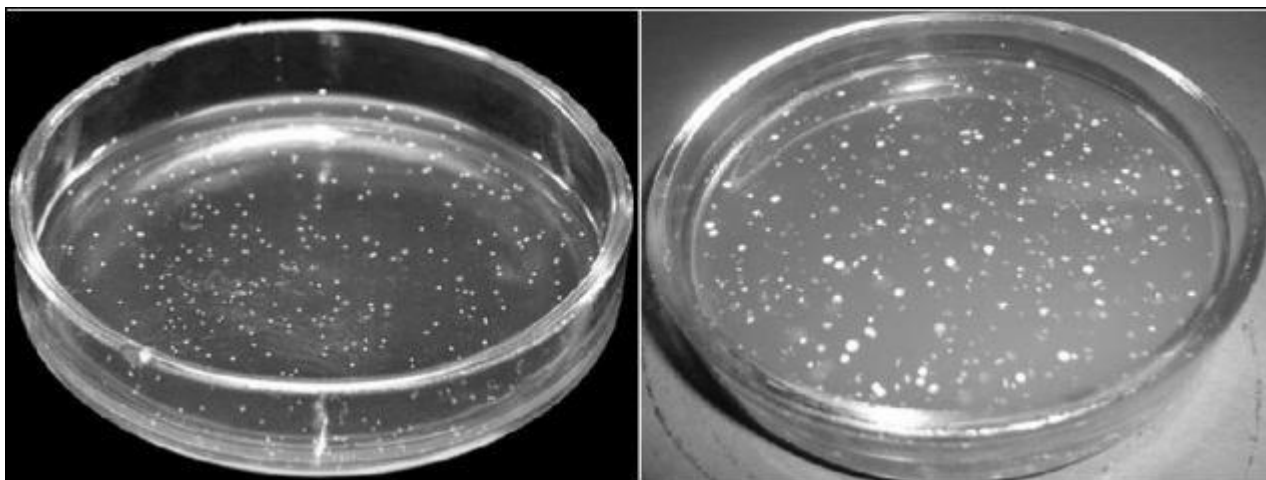


Рис. 3.1. Колонії *L. plantarum* на агаризованому середовищі MRS [67]

Колонії як правило, не пігментовані, білі або злегка кремового кольору. На середовищах з білками або ліпідами зони просвітління навколо колоній не утворюються. Тим не менше, дані лактобацили мають слабку протеолітичну активністю (за рахунок того, що секретують пов'язані з клітинною стінкою протеази і пептидази) і слабкою ліполітичною активністю (завдяки внутрішньоклітинним ліпазам). Амілолітична активність на щільних середовищах з крохмалем відсутня. *L. plantarum* здатний утворювати позаклітинні нуклеази при вирощуванні на агарі, що містить ДНК або РНК [67].

При глибинному посіві на тверде поживне середовище утворюються щільні колонії у вигляді правильних лінз (сочевицеподібні), трикутної і неправильної форми або форми, що нагадують сніжинку або грудочку вати. Якщо в середовище була додана крейда, то навколо колоній внаслідок накопичення молочної кислоти утворюється зона розчинення крейди (Рис. 3.2).

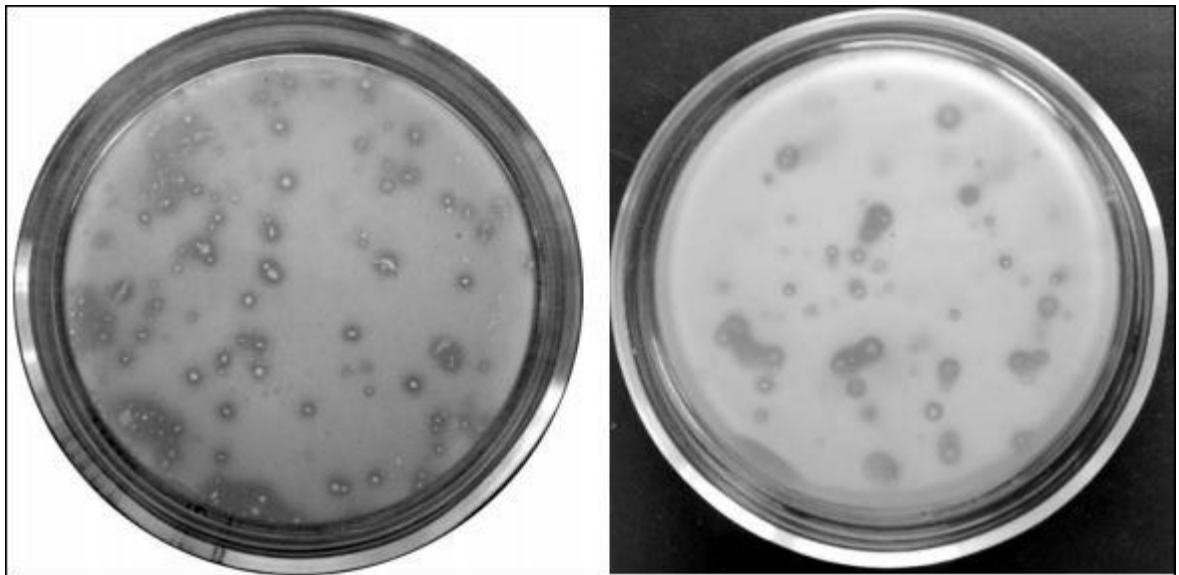


Рис. 3.2. Колонії лактобацил на капустяному агарі. Навколо колоній видно зони розчинення крейди, що міститься в поживному середовищі внаслідок накопичення молочної кислоти [67]

Хороший ріст спостерігається в напіврідкому поживному середовищі, що містить 0,15-0,75% агару. Невеликі концентрації агару забезпечують низький окислювально-відновний потенціал середовища і створюють сприятливі мікроаерофільні умови.

При рості на рідких поживних середовищах лактобацили найчастіше викликають рівномірне помутніння, через незначний проміжок час після припинення росту осідають у вигляді рівного гомогенного, рідше пластівчастого осаду, ніколи не утворюючи плівок на поверхні середовища.

L. acidophilus та *L. plantarum* виживають в кислих середовищах при pH 4-5 і менше. Оптимально ростуть при температурі 37-38 °C, переносять максимальну температуру до 55 °C, мінімальну – до 20 °C [68].

Для культивування даних видів лактобацил використовується середовище MRS наступного:

Дріжджовий екстракт – 5,0 г

М'ясний екстракт – 10,0 г

Пептон – 10,0 г

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						35
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Глюкоза – 20,0 г

Твін 80 – 1 г

K₂HPO₄ – 2,0 г

Ацетат натрію – 5,0 г

Діамонійцитрат – 2,0 г

MgSO₄·7H₂O – 0,2 г

MnSO₄·H₂O – 0,05 г

Вода дистильована – до 1000 мл

pH 6,2 – 6,5

3.4.3. Фізіолого-біохімічні ознаки

L. acidophilus є строго гомоферментативним організмом, було виявлено, що він використовує гліколіз для ферментації гексоз і продукування D- і L-молочних кислот [69].

L. plantarum – це гетероферментативний, факультативний анаеробний мікроорганізм [70]. Ферментація гексоз через гліколітичний метаболічний шлях призводить до утворення D- і L-молочних кислот. З іншого боку, пентози ферментують з утворенням молочної і оцтової кислот в присутності фосфоацетолази. Штами *L. plantarum* також містять рибітол і тейхоеві кислоти в клітинній стінці. Більшість органічних кислот (наприклад, яблучна, винна і оцтова кислоти) можуть метаболізуватися *L. plantarum*, що призводить до утворення діоксиду вуглецю, молочної та оцтової кислот [71].

Загалом основні фізіолого-біохімічні характеристики промислових штамів *L. acidophilus* та *L. plantarum* можна представити у вигляді наступної таблиці (Табл. 3.3) [69, 71].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						36
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

**Таблиця 3.3. Фізіолого-біохімічні властивості виробничих штамів
бактерій роду *Lactobacillus***

<i>Властивості</i>	<i>Lactobacillus acidophilus B-2706</i>	<i>Lactobacillus plantarum B-2690</i>
<i>Ферментація:</i>		
- глюкоза	+	+
- лактоза	+	+
- галактоза	+	+
- маноза	+	+
- декстроза	+	+
- фруктоза	+	+
- мальтоза	+	+
- сахароза	+	+
- целобіоза	+	+
- саліцин	+	+
- маніт	—	+
- рамноза	—	—
- сорбіт	—	+
Утворення газу з глюкози	—	—
Утворення кислоти з глюкози	+	+
Каталаза	—	—
Лізоцимна активність	±	—
Сквашування молока	+	+
Оптимальна температура росту, °C	(37±1)	(37±1)
Ріст у лужному середовищі (pH=8)	+	±
Ріст в присутності 0,4–0,6% розчину фенолу	+	±
Ріст в присутності солей жовчі (до 20%)	+	±
Ріст в 2% розчині NaCl	+	±
Адгезивна активність	—	+
Активність кислотоутворення, °T	не нижче 230	не нижче 230
Антагоністична активність (зони затримки росту тест- штамів, мм)	не менше 20	не менше 20

3.5. Характеристика сировини і матеріалів

Характеристику сировини, матеріалів та напівпродуктів, що використовуються у виробництві, наведено у Табл. 3.4.

Таблиця 3.4. Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Найменування	Категорія і номер НТД, згідно якої перевіряються показники якості	Показники, що обов'язкові для перевірки та їх нормативне значення	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина			
1.1 Вода питна	ГОСТ 2874-82	Кольоровість, каламутність, смак, запах, рН, жорсткість, вміст мікроорганізмів і бактерій згідно ГОСТ	Для приготування миючих та дезенфікуючих розчинів.
1.2 Середовище МРС-1	ФС 42У-200-82-714-00	Стерильність, рН, вміст амінного азоту (мг %)	Для культивування маточної культури, для контролю готового продукту
1.3 Желатин харчовий	ГОСТ 11293-89	Усі показники у відповідності з ГОСТ	Компонент середовища висушування
1.4 Сахароза	ГОСТ 5833-75	Зовнішній вигляд, розчинність, забарвленість, втрати маси при висушуванні, упаковка згідно ГОСТ	Компонент середовища висушування

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						38
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1	2	3	4
1.5 Молоко знежирене	ГОСТ 2661-94	Стерильність, рН	Для приготування середовища висушування
1.6 Глюкози моногідрат	ЄФ 3 вид., ст. 0178; ДФУ 1 вид. ст. 360	Опис, розчинність, прозорість, кольоровість, кількісне визначення, втрата маси при висушуванні термін придатності	Для приготування 40 % розчину глюкози, що додається до мікробної зависі в процесі біосинтезу
1.7 Екстракт журавлини	ГОСТ 18078-72	Вміст проантоціанідін у, вміст домішок	Входить до складу препарату в якості АФІ
1.8 Вітамін А	ФС 2.1.0172.18	Розчинність, вміст домішок, мікробіологічна чистота, активність	Входить до складу препарату в якості АФІ
2. Допоміжна сировина			
2.1 Вода очищена	ФС 42-2619-89	Усі показники у відповідності з фармстаттею	Для мийки обладнання, інвентарю
2.2 Водню пероксид	ГОСТ 177-88	Опис, кількісне визначення, пакування, маркування, термін придатності, паспорт постачальника	Для приготування дезинфікуючих розчинів

Продовження таблиці 3.4.

1	2	3	4
2.3 Засіб миючий синтетичний	ГОСТ 25644-88	Усі показники відповідно ГОСТ	Для приготування миючих розчинів
2.4 Спирт етиловий ректифікований	ГОСТ 5962-67	Масова частка спирту, 96%	Для приготування дезінфікуючих розчинів
2.5 Стериліум	Реєстраційне посвідчення № UA/5846/01/01 Наказ МОЗУ №44 від 30.01.07	Зовнішній вигляд, маркування, термін придатності, цілісність пакування, паспорт постачальника, наявність санітарно-гігієнічного висновку	Для санітарної обробки рук

3.Матеріали

3.1 Інструкції по використанню	Згідно затвердженого зразка	Зовнішній вигляд, повний, правильний, розбірливий напис	Для комплектації при пакуванні готової продукції
3.2.Капсули кишковорозчинні	СНР 2000' 2nd Edition	Зовнішній вигляд, розміри	Для отримання готової форми продукції
3.3.Папір фільтрувальний марка ФНС	ГОСТ 12026-76	Зовнішній вигляд, маркування, цілісність	Для лабораторних робіт
3.4. Пачка з картону для споживчої тари	Картон за ГОСТ 7933-89	Текст, цілісність, крій	Для пакування

Продовження таблиці 3.4.

1	2	3	4
3.5.Рукавички гумові хірургічні, технічні побутові тип А чи В	ГОСТ 3-88	Цілісність, зовнішній вигляд	Для проведення стерильних робіт; індивідуальний засіб захисту при санобробці устаткування, приміщень
3.6. Стрічка клейова (скотч)	Паспорт постачальника	Зовнішній вигляд, цілісність, маркування	Для заклеювання ящиків
3.7. Тканини для сит з шовкових та синтетичних ниток	ГОСТ 4403-91	Зовнішній вигляд, цілісність, маркування, паспорт постачальника	Для фільтрації розчинів сахарози та желатину
3.8. Фарба глибокого друку для пластмасових виробів	ТУ У 42.34.011-97 ТУ 64-7-88-86	Зовнішній вигляд; пакування, маркування; паспорт постачальника.	Для маркування пластикових блістерів
3.9. Блістери	Типу ФО-1-10 за ТУ 9461-025-80007803-2007	Зовнішній вигляд, основні розміри, форма, стійкість, якість скла, водостійкість	Для пакування капсул готового препарату
3.10.Ящики з гофрованого картону	ГОСТ 64-064-89	Зовнішній вигляд, цілісність, маркування	Для пакування

Продовження таблиці 3.4.

1	2	3	4
4.Напівпродукти			
4.1 Маточна культура лактобактерій I	-	Зовнішній вигляд, наявність характерних ознак росту, відсутність сторонньої мікрофлори.	Для отримання маточної культури II генерації
4.2 Маточна культура лактобактерій II генерації	-	Зовнішній вигляд, наявність характерних ознак росту, відсутність сторонньої мікрофлори, оптична густина (для глибинного методу культивування)	Для отримання маточної культури III генерації (нативна мікробна завись)
4.3 Нативна мікробна завись лактобактерій	-	Зовнішній вигляд, відсутність сторонньої мікрофлори, рН, оптична густина (для глибинного методу культивування)	Для отримання виробничої культури лактобактерій
4.4 Виробнича культура лактобактерій	-	Відсутність сторонньої мікрофлори, кількість живих лактобактерій в одній дозі	Для передачі на стадію ліофільної сушки

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		42

3.6. Опис стадій технологічного процесу

ДР 1 Санітарна підготовка виробництва

До даного блоку належать операції, які безпосередньо впливають на якісний рівень всіх стадій технологічного процесу і відповідно на якість готового продукту. Цей етап включає в себе підготовку персоналу, приготування миючих та дезінфікуючих розчинів, підготовку виробничих приміщень, обладнання і комунікацій, приготування робочих розчинів, підготовку повітря та води. Дана стадія та всі наступні стадії технологічного процесу слід організовувати та проводити у відповідності з НТД.

ДР 1.1 Приготування миючих та дезінфікуючих розчинів

Приготування миючих та дезінфікуючих розчинів проводиться згідно з СОП 20-5-1 «Порядок приготування, зберігання та використання дезінфікуючих засобів». Підготовка розчинів зводиться до їх приготування та зберігання. Важливим при цьому є дотримання техніки безпеки. Дезінфікуючі розчини повинні відповідати заданим критеріям ефективності та економічності, а також бути безпечними для організму людини [72].

ДР 1.1.1 Приготування розчину миючого засобу

Миючий засіб готують за допомогою реактора-змішувача. Для цього за допомогою дозаторів наливають миючий засіб «Сульфол» та воду очищену й інтенсивно перемішують.

ДР 1.1.2 Приготування розчину перекису водню 6%

Робочий розчин перекису водню готують в реакторі-змішувачі, шляхом розведення пергідролу очищеною водою. Свіжоприготовлений розчин можна зберігати протягом 5-6 днів.

ДР 1.1.3 Приготування розчину спирту 76%

Для того, щоб приготувати розчин спирту ректор повинен бути стерильним. Через дозатор у нього подають спирт (96%) і розводять водою очищеною. Для того аби приготувати 1л етилового спирту потрібно внести у ректор 800 мл

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		43

спирту етилового з об'ємною часткою 96% та 221 мл води очищеної. 76% розчин спирту використовується для обробки рук та дезінфекції вузлів обладнання.

ДР 1.2 Підготовка виробничих приміщень

Виробничі приміщенні готують відповідно до вимог МУ 42-51-4-93.

Основною метою даного етапу є зведення до мінімуму механічних та мікробних контамінантів, що дозволяє забезпечити певний клас чистоти приміщень, необхідний для проведення того чи іншого процесу. Дезінфекція повинна забезпечувати зниження вихідної концентрації мікроорганізмів на 40-60%.

ДР 1.2.1 Щоденне прибирання

На початку процесу виробництва та після його проведення виробничі приміщення миють миючими та дезінфікуючими розчинами (розчин перекису водню). Обробку поверхонь слід проводити досить ретельно. Особливо ретельного прибирання потребують підлога та стіни, що контактують з обладнанням. Також дана операція включає процес обробки приміщень ультрафіолетом на початку та по завершенню процесу виробництва.

Лабораторні приміщення, в яких здійснюється робота з штамами мікроорганізмів теж потребують особливої підготовки. Їх необхідно ретельно вимити миючими та дезінфікуючими засобами (розчин H_2O_2 6%). Перед здійсненням посівів та відновленням музейної культури, лабораторні приміщення додатково обробляють ультрафіолетовим випромінюванням.

Дані операції слід проводити щоденно після закінчення зміни.

ДР 1.2.2 Генеральне прибирання

Генеральне прибирання слід проводити щотижня. Стіни, двері та інші поверхні приміщень сприскують 3% розчином перекису водню, приміщення закривають на 30-40 хвилин, після чого надлишок розчину видаляють поролоновою губкою.

У виробничих приміщеннях підлогу миють 0,1% розчином миючого засобу із розрахунку 100 мл/м² поверхні підлоги.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						44
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Крім дезінфікуючих засобів на стадії генерального прибирання також використовують опромінення. Після закінчення обробки в чистих приміщеннях включають бактерицидні лампи на 2 години. Не менше ніж за 30 хвилин до початку роботи включають проточну, а потім витяжну вентиляцію [4].

ДР 1.3 Підготовка спецодягу

Комплект одягу повинен бути разового використання або використовуватися протягом однієї зміни, а потім передаватися на перепідготовку. Підготовка технологічного одягу персоналу проводиться згідно МУ-64-11-100. Цей етап включає прання одягу, ополіскування одягу, його сушіння, пакування, стерилізацію та зберігання.

ДР 1.4 Підготовка персоналу

До даного блоку робіт належить проведення навчання персоналу стосовно правил техніки безпеки, а також забезпечення санітарної підготовки працівників.

Санітарний стан персоналу забезпечується контролем стану здоров'я при прийомі на роботу, регулярним медичним оглядом, який проводиться не рідше одного разу на рік (згідно відповідних наказів МОЗ України) або за необхідністю, проведенням періодичної диспансеризації.

Всі працівники підприємств біотехнологічної промисловості незалежно від характеру роботи, стажу, кваліфікації та досвіду роботи проходять інструктаж з техніки безпеки. Перед початком роботи працівники проходять підготовку, навчання, а також періодично проходять перепідготовку в процесі роботи. Однією з найважливіших вимог, що пред'являється до персоналу є відповідний рівень кваліфікації. Підготовка персоналу включає набуття працівниками базових знань щодо відповідної ділянки виробництва, а також здобуття необхідних навичок для забезпечення належного рівня виробничого процесу.

Дотримання вказаних вимог знижує вірогідність випуску бракованої продукції і створення аварійних ситуацій в результаті неправильних дій персоналу [73].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		45

ДР 1.5 Підготовка обладнання та комунікацій

Для забезпечення належної якості готового продукту важливими є чистота та стерильність окремого обладнання. Саме тому в ході даного блоку робіт проводиться обробка обладнання і комунікацій до і після технологічного процесу. При цьому підготовка обладнання, окрім миття та дезінфекції включає ще й перевірку герметичності, справності обладнання та його частин тощо.

Поверхні, що безпосередньо контактують з продуктом, повинні бути з матеріалів, які не вступають з ним в реакцію, не мають абсорбційних властивостей, не виділяють будь-яких речовин, що негативно впливають на якість продукції.

ДР 1.5.1 Мийка та дезінфекція

Підготовку обладнання проводять в спецодязі, гумових рукавичках, в марлевій пов'язці.

Мийка вузлів обладнання, що безпосередньо контактує з речовинами здійснюється синтетичними миючими засобами, разом з дезінфікуючими засобами при температурі +50-60 °С. Зйомні частини обладнання, які взаємодіють з препаратом, знімають, розбирають, ретельно миють в розчині миючого засобу з дезінфектором при температурі +50-60 °С [76].

Дезінфекція обладнання та посуду здійснюється 76% етиловим спиртом. Через певний час після використання певного дезінфектанту його необхідно змінювати, щоб уникнути появи толерантних до даної речовини мікроорганізмів.

Зовнішні поверхні обладнання обробляють як і виробничі приміщення.

Поєднання процесу миття та дезінфекції скорочує час підготовки обладнання до виробництва і зменшує затрати праці робочих.

ДР 1.5.2 Ополіскування

Після миття внутрішні поверхні обладнання, посуд та комунікації ополіскують кілька разів водою очищеною. Знімні частини обладнання після дезінфекції теж ополіскують кілька разів водою очищеною. Після ополіскування обов'язково контролюється якість виконаного процесу підготовки обладнання

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		46

ДР 1.5.3 Стерилізація обладнання та комунікацій

Стерилізація обладнання та комунікації відбувається насиченою парою під тиском. При цьому насичена пара подається безпосередньо в апарат. Таким чином стерилізація проходить при температурі 140°C, тиску 0,15 МПа. Тривалість даного процесу приблизно дві години.

Ефективність термічної обробки обов'язково необхідно підтверджувати мікробіологічним контролем [77].

ДР 2 Підготовка повітря

ДР 2.1. Підготовка вентиляційного повітря

Забезпечується автономною системою припливно-витяжної вентиляції.

Температура повітря підтримується в межах 18-21°C. Вимірювання виконується за допомогою термометра з діапазоном вимірювання від 0 до +50°C. Вологість повітря знаходиться у межах від 30 до 65%. Вологість в більшій мірі залежить від атмосферного повітря, ніж від інтенсивності випаровування в самому приміщенні. Для вимірювання відносної вологості використовують гігрометри-психметри з діапазоном вимірювань 0-98%.

ДР 2.2 Підготовка стерильного повітря

Підготовка стерильного повітря в ламінарних боксах відбувається за допомогою вискоєфективного фільтру типу НЕРА з ефективністю 99,999%, що затримує частинки розміром більше 0,3 мкм. Повітря подається в робочу камеру односпрямованим спадаючим потоком [74].

ДР 3 Підготовка води очищеної

Вода є дуже важливою при виробництві будь-якого продукту. Якість води прямо впливає на якість готового продукту. Тому в процесі виробництва важливим є використання води належної якості. Підготовка води очищеної проходить в два основних етапи. Перший складається з очистки води на фільтрах з інертною фільтруючою речовиною. Другий етап включає в себе очистку на мембранних фільтрах.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		47

Вода очищена піддається постійному контролю на мікробіологічну чистоту 2 рази на місяць, а також 1 раз на тиждень проводиться хімічний аналіз.

ДР 3.1 Попередня фільтрація води

Спочатку відбувається попередня фільтрація води для досягнення концентрації солей < 2 мг/л. Використовуються мікрофільтраційні фільтри ЕМЕ. Фільтруючі елементи рулонного типу створені на основі мікрофільтраційної трекової мембрани з поліетилентерифталата з номінальним діаметром 0,6 мкм.

ДР 3.2 Очистка води зворотнім осмосом

Далі відбувається зворотній осмос на напівпровідниковій мембрані ЗУ-13. Температура, при якій відбувається процес дорівнює 20°C , рН повинен бути у межах 4,5-7.

ДР 4 Приготування поживного середовища MRS

Поживне середовище забезпечує життєдіяльність, ріст та розвиток біологічного об'єкту, а також ефективний синтез цільового продукту

Середовище MRS необхідно для оживлення музейної культури лактобактерій, накопичення посівного матеріалу та виробничого культивування.

До складу MRS входить: дріжджовий екстракт (5,0 г), м'ясний екстракт (10,0 г), пептон (10,0 г), глюкоза (20,0 г), твін 80 (1 г), K_2HPO_4 (2,0 г), ацетат натрію (5,0 г), диамонійцитрат (2,0 г), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,2 г), $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,05 г), вода дистильована – до 1000 мл.

ДР 4.1 Дозування та змішування компонентів середовища

Дозування сипких компонентів відбувається за допомогою дозатора. Рідкі компоненти та вода завантажуються за допомогою об'ємного дозатора. Всі компоненти дозуються в необхідній кількості, потім до потрібного об'єму доливається дистильована вода.

Змішування компонентів поживного середовища здійснюється у перемішуючому пристрої об'ємом 50 л з лопатевою мішалкою (коефіцієнт заповнення – 0,75) при температурі $40-60^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хв.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		48

ДР 4.2 Фільтрація середовища

Поживне середовище фільтрується через тканинні фільтри для очищення суспензії поживного середовища від компонентів, що не розчинилися. Осад, що знімається з фільтру направляється на стадію переробки відходів.

ДР 4.3 Стерилізація поживного середовища

Поживне середовище є джерелом контамінуючої мікрофлори, тому для забезпечення якості препарату середовища необхідно стерилізувати. В нашому виробництві використовують періодичну стерилізацію поживних середовищ, що є більш доцільним. Поживне середовище стерилізується в автоклаві за таких умов: температура – 110 °С; тиск – 0,2 МПа; час стерилізації – 55хв.

ДР 5 Приготування кріопротектора

Середовище висушування повинно бути хімічно індиферентним, безпечним для організму людини, а також не пригнічувати активність мікроорганізмів. Воно складається із сахарози, желатину. Перед подачею до відповідної ємності середовище висушування стерилізують в автоклаві [61].

ДР 5.1 Приготування розчину желатину

ДР 5.1.1 Розчинення желатину

На вагах зважують 1,58 кг желатину, завантажують його реактор-змішувач Р-26 і доливають 27 л води очищеної. Набухання желатину проводиться 2-3 години.

ДР 5.1.2 Фільтрація желатину

Желатин проходить через фільтр, для позбавлення від часток, які не розчинилися. Фільтрат направляється до ДР 5.3.

ДР 5.2 Приготування розчину сахарози

ДР 5.2.1 Розчинення сахарози

На вагах окремо зважують 25,72 кг сахарози, поміщають в ємність та доливають 32,4 л води очищеної і підігрівають до $t = 50-55^{\circ}\text{C}$ перемішуючи до повного розчинення.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		49

ДР 5.2.2 Фільтрація розчину сахарози

Розчин сахарози фільтрують через тканинний фільтр, щоб позбутися часток, які не розчинилися. Фільтрат направляють до ДР 5.3.

ДР 5.3 Змішування розчину сахарози і желатину

Відфільтровані розчини змішують у реакторі-змішувачі та інтенсивно перемішують до однорідного розчину.

ДР 5.4 Стерилізація розчину кріопротектора

Отриманий розчин сахароза-желатин у концентрації 10% та 1% відповідно стерилізують при температурі 120 °С протягом 40 хв у автоклаві при 0,08 МПа.

Середовище висушування направляють до ТП 8.2.

ДР 5.5. Підготовка молока знежиреного

Знежирене молоко надходить з молокозаводу. В отриманому молоці визначають рН, після чого 20 % розчином натрію гідроксиду встановлюють рН в межах 7,4-7,6. Молоко фільтрують від механічних включень через фільтрувальну тканину на фільтрі в попередньо простерилізований реактор-змішувач Р-40 об'ємом 35 л.

Далі молоко стерилізують за таких параметрів: тиск – 0,07 МПа, температура – $(115 \pm 2)^\circ\text{C}$; стерилізацію проводять 2 рази по 45 хв. Простерилізоване молоко направляють на стадію ТП 8.2.

ТП 6 Підготовка посівного матеріалу

Усі процеси пов'язані з накопиченням біомаси проводять в асептичних умовах. Культура лактобактерій є анаеробною, розвивається в глибинних умовах. Процес культивування може проводитися в анаеробному реакторі. Застосування біореактору для культивування передбачає створення більш сприятливих умов для досягнення асептичності та визначених умов культивування, що є важливим протягом всього процесу виробництва біотерапевтичного препарату належного рівня якості.

В процесі культивування контролюють мікробіологічну чистоту культури та інтенсивність накопичення біомаси, кількість живих клітин, температуру, рН.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		50

ТП 6.1 Відновлення музейної культури

Для відновлення музейної культури, виявлення та накопичення посівного матеріалу використовують середовище МРС, яке містить всі необхідні поживні елементи та фактори росту.

Для отримання маточної культури I генерації 2 флакона з ліофілізованими штамами *L. acidophilus* B-2706 та *L. plantarum* B-2690, що зберігаються у холодильній шафі, оброблюють 76% розчином спирту етилового, відкорковують та в асептичних умовах стерильними градуйованими піпетками вносять у флакони Ф-46 по 5,0 мл стерильного фізіологічного розчину, з розрахунку 1,0 мл розчину на 1 дозу.

ТП 6.2 Отримання культури I генерації

Вміст флаконів ретельно перемішують та тими ж піпетками, дотримуючись правил асептики, переносять у 2 колби ємністю 3 л, що містять по 600 мл середовища МРС.

Колби закривають ватно-марлевими пробками та залишають в термостатній кімнаті при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ на 24 години. Вирощування мікробної суспензії проводять при ретельному перемішуванні вмісту колб 2 - 3 рази на день.

По закінченню процесу інкубації кожену культуру лактобактерій I генерації перевіряють на наявність ознак характерного росту: скаламучення середовища та поява гомогенного білого осаду, а також перевіряють відсутність росту в контрольних висівах.

Чисту мікробну культуру I генерації у кількості по 600 мл використовують для одержання маточної культури II генерації.

ТП 6.3 Отримання культури II генерації

ТП 6.3.1 Заповнення інокулятора поживним середовищем і його стерилізація

З загальної ємності в інокуляторі передають по 6 л поживного середовища МРС. рН середовища в інокуляторах доводять до 6,5 розчином

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		51

гідроксиду натрію з масовою часткою 20%. Для стерилізації поживного середовища в інокуляторі включають подачу “гострої” пари та ведуть стерилізацію в автоматичному режимі протягом 40 хвилин при температурі – $(135 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ і тиску пари – 0,3МПа.

ТП 6.3.2 Внесення посівного матеріалу та вирощування

Приготоване в інокуляторі стерильне поживне середовище охолоджують оборотною водою через рубашку апарату до $(37 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ та проводять засів посівним матеріалом, вирощеним в колбах у лабораторних умовах. Кількість посівного матеріалу кожного штаму складає по 600 мл.

Вирощування посівного матеріалу проводиться протягом 48 год.

Встановлюють необхідний технологічний режим культивування:

- Температура культивування $(37 \pm 1)^{\circ}\text{C}$;
- Аерація в процесі ферментації відсутня;
- Залишковий тиск в інокуляторі $(0,04 \pm 0,01)$ МПа;
- Перемішування постійне зі швидкістю $1,33 \text{ c}^{-1}$.

По закінченню процесу інкубації культуру II генерації перевіряють на наявність ознак характерного росту: скаламучення середовища та поява гомогенного білого осаду, а також перевіряють відсутність росту в контрольних висівах.

Чисту мікробну культуру II генерації у кількості по 8,3 л використовують на стадії ТП 7.

ТП 7 Виробниче культивування

ТП 7.1 Заповнення ферментеру поживним середовищем та його стерилізація

Для основного процесу накопичення біомаси використовується ферментаційне середовище МРС.

Як і в попередніх випадках культивування проводиться в двох окремих ферментарах.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		52

Із загальної ємності з поживним середовищем в ферментер передається 72,3 л середовища МРС з реактора-змішувача. рН середовища в ферментері доводять до 6,5 розчином гідроксиду натрію з масовою часткою 20%.

Для стерилізації поживного середовища в ферментер подають «гостру» пару та ведуть стерилізацію в автоматичному режимі протягом 40 хвилин (температура – $(135 \pm 2)^{\circ}\text{C}$, тиск пару – 0,3 МПа). Після завершення процесу відбирають пробу для біохімічного та мікробіологічного аналізу.

ТП 7.2 Внесення посівного матеріалу та культивування

Приготоване в ферментері стерильне поживне середовище охолоджують оборотною водою через рубашку апарату до $(37 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ та проводять засів посівним матеріалом, що вирощений в інокуляторі. Доза посівного матеріалу – 8,3 л. Посівний матеріал передають за допомогою стиснутого стерильного повітря при тиску $P = 0,3$ МПа. Культуру вирощують протягом 8-10 годин.

Режим ферментації:

- Температура в апараті підтримується на рівні $(37 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ та регулюється за допомогою подачі в сорочку апарата гарячої і холодної води (температура визначається автоматично за допомогою датчика температури).

- рН в апараті необхідно підтримувати в межах 6,0-6,5 подачею за необхідності 5 % розчину аміаку з ємності.

- Тиск необхідно підтримувати в межах 0,03 - 0,04 МПа подачею стерильного повітря в апарат.

- На 2 та 5-6 годині культивування в апарат завантажують 3,8 л стерильного 40 % розчину глюкози з ємності.

- Через кожні 2 години культивування відбирають проби для визначення оптичної густини при довжині хвилі 360-370 нм. Таким чином проводять контроль відсутності сторонньої мікрофлори у культуральній рідині.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		53

Необхідну кількість 5 % розчину аміаку та 40% розчин глюкози в апарат завантажують аналогічно процесу завантаження поживного середовища та посівного матеріалу.

Процес культивування проводять до тих пір, поки оптична густина культуральної рідини у ферментері буде не менш, ніж оптична густина посівного матеріалу: в межах 0,6-0,65 [75, 76].

Після закінчення процесу мікробну завесь охолоджують подачею холодної водопровідної води у сорочку ферментера.

Нативну мікробну завесь лактобактерій у кількості по 85,1 л передають на стадію ТП 8.

ТП 8 Одержання напівфабрикату лактобактерій

ТП 8.1 Одержання змішаної культури

Одержані при роздільному культивуванні культури *L. acidophilus* B-2706 та *L. plantarum* B-2690 подають в окремий реактор-змішувач Р-58 у співвідношенні 1:1 (за показником оптичної густини клітинної суспензії). Таким чином, кількість культуральної рідини становить 170,2 л.

ТП 8.2 Додавання кріопротектора

В даний апарат підготовлений кріопротектор від ДР 5 (стерильне сахарозо-желатинове середовище в загальній кількості 59,4 л і знежирене молоко в загальній кількості 24,5 л). Для встановлення значення рН у межах 6,0-6,5 у змішувач подають 4,2 л 5% розчину аміаку.

З суспензії відбирають контрольну пробу, в якій визначають морфологію культури, контамінацію сторонніми мікроорганізмами, концентрацію живих лактобактерій. Стабілізована культуральна рідина направляється до ТП 9.

ТП 9 Ліофільне висушування препарату

Основною метою способу висушування є отримання препарату з визначеними показниками якості (заданої вологості, кількості життєздатних мікроорганізмів) при мінімальному забрудненні навколишнього середовища та мінімальних енергозатратах.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		54

Висушування препарату здійснюється сублімаційним методом.

ТП 9.1 Заморожування препарату

Металеві лотки з препаратом завантажують в низькотемпературну камеру з полицями. Охолодження здійснюється поступово від 36°C до -60 °C за рахунок подачі в порожнину полиць, де розміщені лотки, холодоносія – фреону R22 під вакуумом 26,6 Па.

В процесі сушки видалена із продукту волога конденсується на поверхні конденсатору, що охолоджується фреоном R22. Тривалість процесу замороження становить 24 години.

ТП 9.2 Висушування препарату

При досягненні температури в конденсаторі -60 °C холодильну камеру з'єднують з сушильною камерою, шляхом відкриття розділюючої засувки. Так починається процес основної сушки. Сушку здійснюють при відповідних параметрах:

- величина вакууму: (50-70) Па;
- температура полиць: -(34-36) °C;
- температура продукту на полицях: -(34-36) °C .

Через 3 години з початку сушки в полиці сушильної камери включають подачу глізантину. Початкова температура глізантину дорівнює температурі навколишнього середовища. Протягом 20 – 25 годин глізантин циркулює через полиці сушильної камери. Після чого включають тенти, щоб підігріти глізантин. Температуру підігрівання регулюють термостатом. Спочатку температуру глізантину підвищують на 2 – 4 °C за годину до досягнення 34 – 36 °C. Після досягнення температури продукту на полицях сушильної камери (34-36) °C процес сушки проводять протягом 5-8 годин.

Загальний час процесу сушки (від початку заморожування продукту в установці глибокої заморозки) становить 90-93 години.

По закінченню сушки закривають заслонку, відключають вакуум-насос, відключають подачу фреону в конденсатор, відключають насос циркуляції

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		55

глізантину, поступово подають стерильне повітря в камеру. При досягненні атмосферного тиску в камері лотки з висушеним продуктом подають на стадію гомогенізації.

ТП 9.3 Гомогенізація

Висушена біомаса продуцента подається в диспергатор-гомогенізатор, де під дією градієнта швидкостей і потужності зсуву відбувається гомогенізація порошку. Даний процес необхідний для подрібнення грудок, що могли утворитися в процесі сушки та рівномірного розподілення порошку у капсули без порушення структури живих ліофілізованих клітин. Гомогенізована маса передається на контроль якості проміжної продукції.

ТП 10 Контроль якості АФІ

Контроль якості сухого напівпродукту лактобактерій на розчинність здійснюють наступним чином. Препарат при додаванні до нього 0,9% розчину NaCl з розрахунку 1 мл на одну дозу препарату, повинен після перемішування протягом 5 хвилин, утворювати непрозору гомогенну суспензію біло-жовтого кольору з жовтуватим відтінком.

Контроль зовнішнього вигляду та кольору здійснюють візуально. Ліофільно висушений активний фармацевтичний інгредієнт має вигляд порошку світло-бежевого або кремового кольору.

Контроль масової частки вологи проводять відповідно до ГОСТ-24061-80. Масова частки вологи повина складати не більш ніж $3,5 \pm 0,5\%$. Контроль якості на специфічну активність та на специфічну нешкідливість проводять у лабораторних умовах у виробничому відділенні. Кількість життєздатних клітин в одній дозі повинна бути не менш ніж $5,0 \times 10^8$. АФІ повинен мати певну антагоністичну активністю до тест - мікроорганізмів.

Контроль якості на бактеріальну контамінацію здійснюється згідно GMP. Допускається наявність не більше 300 сапрофітних мікроорганізмів на одну дозу, повна відсутність патогенних мікроорганізмів [75, 76].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		56

ТП 11 Приготування суміші для капсулювання

Перед проведенням процесу капсулювання слід приготувати суміш активних фармацевтичних інгредієнтів. Для цього до суміші лактобактерій (приблизно 10 кілограм) додають 3,65 кг сухого екстракту журавлини та 2,24 г вітаміну А.

Суміш ретельно перемішують та подають на стадію капсулювання.

ТП 12 Капсулювання

Для проведення даної стадії пропонується використовувати кишковорозчинні капсули ТМ Kangke з наступними характеристиками наведеними у Табл. 3.5 [77]:

Таблиця 3.5. Характеристика кишковорозчинних капсул ТМ Kangke

Розмір		Товщина стінки (мм)	Діаметр (мм)	Довжина (мм)	Вага (мг)
0 #	Верх	0.11±0.01	7.57-7.71	20.7-21.7	97±6
	Низ	0.10±0.01	7.26-7.40		

Склад: желатин, метакрилова кислота і метилметакрилата співполімер [1:1], метакрилова кислота і етилкрилата співполімер [1:1] [30 % дисперсія], тальк, макрогол-6000, масло соєвих бобів, гліцериди диацетильовані, діоксид титана.

Створення пробіотиків у вигляді таблеток і капсул з кишковорозчинним покриттям дозволить покращити не лише споживчі якості препаратів (у порівнянні з флаконими і ампульними препаратами), підвищити їх стійкість при зберіганні, зберегти пробіотики від деградуючої дії ферментів і рН шлунку, але й збільшити біодоступність і пролонгованість дії і як наслідок посилити профілактичний і терапевтичний ефект препарату.

Наповнення капсул проводимо дисковим методом у капсульній машині. Порошок завантажується на диск, в якому знаходяться шість груп отворів. Поршні пресують порошок з високою точністю дозування. Ущільнений порошок передається у тіло капсули. Рівень порошку може довільно змінюватися через

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		57

датчик рівня так, щоб швидкість обертання шнекового подавача узгоджувалася з споживанням порошку. Дисковий метод дозволяє корегувати дозування, якщо порошок має погану сипучість і тенденцію до формування грудок.

ТП 13 Контроль якості готової продукції

Контроль якості капсул здійснюють за такими показниками якості: зовнішній вигляд, ідентифікація, однорідність маси, однорідність вмісту, супровідні домішки, розчинення, розпадання, втрата в масі при висушуванні, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Капсули повинні мати гладку поверхню без пошкоджень і видимих повітряних і механічних вкраплень (домішок).

Ідентифікацію проводять визначенням справжності всіх діючих речовин і антимікробних консервантів, які входять до складу препарату.

Однорідність маси для одиниці дозованого ЛП оцінюється згідно з методикою ДФУ 2.9.5. Припустиме відхилення не повинно перевищувати 10% при середній масі <300 мг і 7,5% для капсул з середньою масою ≥300 мг.

Вміст капсул оцінюється відповідно до методики ДФУ 2.9.6. Препарат витримує випробування, якщо вміст не більше ніж в одній одиниці виходить за межі 85–115% і в жодній одиниці не виходить за межі 75–125% від середнього вмісту в препараті. Вміст діючої речовини у капсулі, якщо немає інших зазначень в окремій статті, має становити при дозуванні менше 1 мг ($\pm 15\%$), від 1 мг до 10 мг ($\pm 10\%$), від 10 мг до 100 мг ($\pm 7,5\%$) і від 100 мг й вище ($\pm 5\%$).

Тверді та м'які капсули мають витримувати випробування на розпадання таблеток або капсул за методикою, наведеною у ДФУ 2.9.1.

Випробування на розчинність може бути проведено для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин одним із методів, описаних у ФС «Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм (2.9.3). Якщо проводять випробування за показником «Розчинення», випробування «Розпадання» не вимагається.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		58

ПМВ 14 Пакування, маркування, відвантаження готової продукції

ПМВ 14.1 Пакування готової продукції

Пакування капсул здійснюють в блістери по 15 капсул.

ПМВ 14.2 Маркування блістерів

Маркування блістерів із препаратом роблять на машині для маркування міцними швидкосохнучими фарбами.

На блістері українською мовою вказують: виробника, назву препарату, кількість капсул у блістері, термін придатності.

ПМВ 14.3 Складання блістерів у пачки

Вкладання відмаркованих блістерів у картонні пачки проводить автоматично. Блістери запаковують в картонну коробку по ГОСТ 12301-81.

У кожній пачці міститься по 2 блістери з препаратом.

ПМВ 14.4 Складання пачок у групову тару

Вторинні упаковки складаються у гофрований ящик автоматично за допомогою пакувальної машини.

ПМВ 14.5 Вивантаження та транспортування

Готовий продукт транспортується до складу. «Лактіале Уро» зберігають у сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 °С.

ПВ 15 Переробка відходів

У даному виробництві широко використовуються матеріали та речовини, що можуть повторно використовуватися при їх належній обробці. Це фільтрувальні матеріали та органічні розчинники.

Відновлення тканинних фільтрів, що використовуються при підготовці води та повітря, відбувається за рахунок вимочування їх в гарячій воді з подальшим чищенням та обробкою дезінфікуючими розчинами.

В процесі виробництва пробіотичного препарату «Лактіале Уро» утворюються відходи, які можна використовувати у тваринництві, а саме додавати в раціон харчування свиней. Відходи збирають в автоцистерну і транспортують до місця призначення.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		59

ЗВ 16 Знешкодження відходів

В процесі виробництва препарату утворюється ряд відходів і викидів, які проходять знезараження.

Тому останньою стадією технологічного процесу є знешкодження відходів, а саме некондиційного посівного матеріалу та промивних вод і конденсату після сублімаційної сушки і вентиляційного та технологічного повітря при їх викидах в атмосферу, партій бракованого препарату, залишків пакувальних матеріалів тощо. Дана стадія забезпечує екологічну чистоту виробництва отримання препарату. На знешкодження поступають розчини перекису водню після миття приміщень, устаткування, посуду, а також розчини миючих засобів і залишки мікробної суспензії.

Некондиційний посівний матеріал, отриманий в інокуляторі та некондиційну культуральну рідину, отриману в ферментері, піддають термічній обробці «гострою» парою ($P = 0,13$ МПа) при температурі $130-132^{\circ}\text{C}$ протягом (40 ± 5) хвилин, охолоджують подачею оборотної води в рубашку до $25-30^{\circ}\text{C}$, розбавляють водою до $450-700$ мг/л, доводять рН середовища до $7,0$ ортофосфорною кислотою або розчином гідроксиду натрію та зливають в заводську каналізаційну систему очисних споруд.

Залишки розчинів СМЗ та дезінфікуючих розчинів після санітарної обробки виробництва, промивні води після мийки обладнання збирають в збірник нейтралізації стічних вод, розбавляють водою в $3-4$ рази, доводять рН середовища до $7,0$ розчином гідроксиду натрію або ортофосфорної кислоти та зливають в каналізаційну систему очисних споруд. В цей же збірник зливають промивні води після мийки інокулятора та ферментера.

Повітря, що містить мікроорганізми перед викидом очищують на фільтрах тонкої очистки. Ступінь очистки фільтрів 99% .

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						60
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.7. Технологічна схема виробництва

Технологічна схема виробництва представлена на плакаті формату А1.

3.8. Апаратурна схема виробництва

Таблиця 3.6. Специфікації обладнання та КВП

Індекс та № за апаратурною схемою	Найменування	Кількість одиниць	Технічна характеристика
1	2	3	4
P-2, P-6, P-21, P-24, P-28, P-31, P-38, P-51 P-55	Реактор-змішувач	9	З еліптичними кришкою та днищем, з суцільною сорочкою, місткість 100 л, коефіцієнт заповнення до 0,8 від номінального об'єму, завантаження по трубопроводу, вручну через люк або за допомогою дозатора, нижній злив, механічне перемішування лопатевою мішалкою, потужність електродвигуна з редуктором 2,2 кВт, швидкість обертання мішалки 24 об/хв. Маса – 25 кг. Матеріал – нержавіюча харчова сталь AISI 304. Працює без тиску. Виробник: Wise Master/Energy Saving Solutions, Україна.
36-4, 36-8, 36-18	Збірник	3	Ємність технологічна з герметичною кришкою використовується для багаторазового зберігання, транспортування, участі в технологічному процесі рідких і твердих видів продуктів. Об'єм – 100 л.

Продовження таблиці 3.6.

1	2	3	4
			Матеріал – нержавіюча сталь AISI 304. Маса – 14,6 кг. Виробник: ТОВ "БК" "Енергопром", Україна.
ВН-11	Вакуум-насос	1	Вакуум-насос VE-215 Швидкість потоку – 114 л/хв. Робочий тиск – 2 Па. Маса – 8,1 кг. Виробник: VALUE, Китай.
ТО-12	Теплообмінник кожухотрубчатий	1	Зварений розбірним зі знімним трубним пучком. Матеріал кожуху – сталь AISI304, матеріал труб – сталь AISI316. Поверхня теплообміну – 0,5 м ² , умовний тиск в міжтрубному просторі – 0,6 МПа Умовний тиск: 0,6; 1,0; 1,6; 2,5; 4,0 (МПа) Робочі температури: -60 ...+400 (°C) Виробник: ОПЕКС Енергосистеми, Україна.
Н-14, Н-19, Н-22, Н-25, Н-29, Н-32, Н-39, Н-50	Насос	8	Промисловий консольно-моноблочний насос КМ8/18. Потужність – 5,5 кВт. Матеріал – чавун. Маса – 90 кг. Швидкість двигуна – 2900 обор. Пропускна здатність – 60. Виробник: Осеан, Україна.
ЗУ-16	Установка зворотного осмосу	1	Промислова установка зворотнього осмосу з двома мембранами 4040, з потужністю від 360 до 560 літрів очищеної води на годину. Тип мембран – ULP-4040 / LP-4040. Маса – 55 кг. Виробник: Stanko Watertech, Україна.

Продовження таблиці 3.6.

1	2	3	4
Д-1, Д-5, Д-20, Д-23, Д-27, Д-37, Д-47, Д-58, Д-54	Дозатор	9	Дозатор призначений для вагового дозування сипких та рідких продуктів з високим ступенем точності. Працює в напіваавтоматичному режимі і вимагає від оператора установки тари, подачі команди на початок дозування, і забору заповненої тари. Робочий діапазон ваг від 1 до 50 кг. Маса – 65 кг. Виробник: «ТехноМашСтрой», Україна.
Т-33, Т-36, Т-40, Т-43,	Теплообмінник пластинчатий	4	Пластинчастий багатоконтурний теплообмінник WTK P7-30 EVF. Кількість пластин 30. Випарник: холодоагент R 22 / R 407C, температура води на вході +12 °C, температура води на виході +7 °C, середня температура кипіння +2 °C; Конденсатор: холодоагент R 22 / R 407C, температура води на вході +30 °C, температура води на виході +35 °C, середня температура кипіння +40 °C. Виробник: WTK, Італія.
Ін-46	Інокулятор	2	Лабораторний ферментер Pro-Lab 3-12 л з двома культуральними посудинами. 3-12 л загальний об'єм, 2-10 л робочий об'єм, 0,5-3,0 л мінімальний об'єм. Контроль температури здійснюється шляхом протоку теплоносія (води) через сорочку культуральної посудини.

1	2	3	4
			У ферментері встановлений двигун для перемішування з магнітним ущільнювачем від 100 об/хв до 1000 об/хв Спін-фільтр для перфузійних процесів Кришка ферментера оснащена універсальними портами з можливістю їх налаштування, виготовлена з нержавіючої сталі 316L. Виробник: «SYSBIOTECH», Франція.
Фр-49	Ферментер	2	Загальний об'єм 50-150 л, робочий об'єм 35-105 л. Матеріал – нержавіюча сталь марки 316L (для частин, що контактують з продуктом), нержавіюча сталь марки 304L (для частин, що не контактують з продуктом) Розрахунковий тиск 3,0 кг/см³ (ємність), 4,0 кг/см³ (сорочка) Розрахункова температура 143 °C (ємність), 151 °C (сорочка). Швидкість перемішування 30-600 об / хв. Датчики: температура, рН, рО₂, датчик піни, оптична щільність, рівень, вага, провідність, рСО₂, газоаналізатори. Контроль подачі газової суміші за допомогою ручного витратоміра або автоматичного регулятора масової витрати. Виробник: «Biotechno», Росія.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						64
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Продовження таблиці 3.6.

Сш-52	Сушарка сублимаційна	1	Промислова ліофільна сушарка LP50 Має 7 полиць + 1 верхня; Розміри полиць 800 × 800 мм; Відстань між полицями 80 мм; Загальна площа полиць - 2,8 м²; Місткість ліофільної сушарки - 6041 флаконів об'ємом 10 мл; Точність підтримки температури на полицях ± 1 ° С; Температурний інтервал полиць від -40 ° С до + 75 ° С; Обсяг конденсора - 50 л; Температура конденсора -75 ° С; 2 компресора по 7.5 л.с. кожен, що працюють в каскадному режимі; Вакуумний насос - Edwards 841 л / хв; Система моніторингу і контролю за допомогою промислового контролера з сенсорним монітором; Автоматична заморозка за 5 кроків; Використовується автоматичний нагрів з контролем вакууму і сушки. Виробник: «ilShin», США.
-------	-------------------------	---	--

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		65

Продовження таблиці 3.6.

1	2	3	4
ФП-56	Фасувальний пристрій	1	Автоматична капсулонаповнювальна машина призначена для заповнення твердих порожніх желатинових капсул гранулами, порошками або рідинами. Вона оснащується повним комплектом устаткування, що дозволяє здійснювати повний цикл виробництва від підготовки сировини до кінцевої упаковки. Габарити (ДхШхВ), мм: 800 x 970 x 1870 Кількість отворів в матриці: 16 (8x2) Маса, кг: 850 Потужність споживана, кВт: 5,5 Продуктивність (макс.), капсул/год: 200 Розмір капсул: № 00-5 Точність наповнення, %: ± 3 Рівень шуму, дБА: ≤ 70 Виробник: «Reatorg Technologies», Росія

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						66
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.9. Матеріальний баланс виробництва

Таблиця 3.7. Матеріальний баланс виробництва однієї серії «Лактіалє Уро» (14 000 капсул)

Використано				Отримано			
Назва	Кількість			Назва	Кількість		
	кг	л	шт		кг	л	шт
1	2	3	4	5	6	7	8
Основна сировина				Продукт			
Середовище МРС		144,6		Капсули «Лактіалє Уро»	13,652		140000
Посівний матеріал <i>L. acidophilus</i> В-2706		8,3		Відходи	58,95	105,51	
Посівний матеріал <i>L. plantarum</i> В-2690		8,3		Втрати		105,94	
Желатин	1,58						
Сахароза	25,72						
Вода очищена		59,4					
Молоко знежирене		24,5					
Розчин глюкози 40%		3,8					
Розчин аміаку 5%		4,2					
Екстракт журавлини	3,65						
Вітамін А	0,002						
Капсули кишковорозчинні			14000				
Всього:	14284,052			Всього:	14284,052		

3.10. Контроль виробництва

Контроль сировини та матеріалів, проміжних продуктів, готової продукції і технологічних параметрів ведення процесів виробництва організований на підприємстві згідно вимог міжнародного стандарту ISO 9001.

Хід технологічного процесу щодня перевіряється старшим майстром ділянки, а протягом зміни за ходом технологічного процесу стежать майстри й апаратники. Щоденний аналіз діаграм і перевірку операційних журналів робить технолог ділянки.

Існує дві форми контролю технологічної дисципліни – плановий контроль та поточний контроль. Плановий контроль носить вибірковий характер і проводиться по планах-графіках, складених технічним відділом із розбивкою по місяцях. Поточний контроль здійснює на робочому місці майстер, апаратник, технолог. При потоковому контролі приділяється увага чинникам, що можуть привести до зниження якості продукції: справність устаткування, зручність його обслуговування, наявності на робочих місцях необхідного інструмента, інвентарю, його справність тощо.

Загальна характеристика системи контролю якості наведена у Таблиці 3.7.

Таблиця 3.8. Перелік контрольних точок

Назва стадії та номер контрольної точки	Об'єкт контролю та показник, що контролюється	Метод контролю	Періодичність перевірки	Нормативна характеристика показника
1	2	3	4	5
ДР 1.1.1 Приготування розчину миючого засобу	Концентрація	Вага, мірний посуд	Кожну операцію	30%

1	2	3	4	5
ДР 1.1.2 Приготування розчину перекису водню	Концентрація	Вага, мірний посуд	Кожну операцію	6%
ДР 1.1.3 Приготування розчину спирту	Концентрація	Вага, мірний посуд	Кожну операцію	76%
ДР 1.2 Підготовка виробничих приміщень	Мікробіологічна чистота поверхонь	Мікробіоло- гічний метод	Кожну операцію	В 1 змиві з 1м ² : С-25 КУО D-50 КУО
ДР 1.3 Підготовка спецодягу	Температура	Термометр	2 рази в тиждень під час виробничо- го процесу	120°C
	Тиск	Манометр		60 хв
	Мікробіологічна чистота	Мікробіоло- гічний метод		С-25 КУО D-50 КУО
ДР 1.4 Підготовка персоналу	Руки персоналу. Мікробна контамінація	Мікробіологіч- ний метод	Змиви тампонами 2 рази в тиждень під час роботи і 1 раз у два тижні після обробки дезінфікую- чими розчинами	Після обробки не повинні містити мікроорга- нізмів. У процесі роботи не більше 5 КУО у змивах рук одного працюючого
ДР 1.5 Підготовка обладнання та комунікацій	Режим стерилізації, температура, тривалість	Манометр, термопара, годинник	Кожну операцію	0,15 МПа, 140°C, 2 години
	Мікробіологічна чистота	Мікробіологіч ний метод	Змиви тампонами 2 рази в тиждень	В 1 змиві з 1м ² С - 25 КУО D - 50 КУО

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

1	2	3	4	5
ДР 2 Підготовка повітря	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний метод	Кожен день	КУО на 1 м ³ повітря: А – менше 1 С – 100 D – 200
	Температура	Термометр з діапазоном вимірювання від 0 до +50 °С	Кожен день	18 – 21 °С
	Вологість	Гігрометри-психметри з діапазоном вимірювання від 0 до 98%	Кожен день	30 – 65%
ДР 3 Підготовка води очищеної	Концентрація солей важких металів	Хімічний аналіз	1 раз на тиждень	Згідно регламенту
ДР 4.1 Дозування та змішування компонентів середовища МРС	Температура	Автоматичний регулятор температури	Кожну операцію	40-60 °С
	Тривалість проведення	Годинник		30 хв
	Концентрація компонентів	Дозатор, мірний посуд		Згідно регламенту
ДР 4.3 Стерилізація поживного середовища	Мікробна контамінація	Мікробіологічний метод (висів на чашки Петрі)	Кожну операцію	Стерильне
	Тиск	Манометр		0,2 МПа
	Температура	Автоматичний регулятор температури		110 °С

1	2	3	4	5
ДР 5.1 Приготування розчину желатину	Температура	Термометр	Кожну операцію	55°C
	Час розчинення желатину	Годинник		180 хв
ДР 5.2 Приготування розчину сахарози	Температура	Термометр	Кожну операцію	50-55°C
	Час розчинення	Годинник		30 хв
ДР 5.4 Стерилізація розчину кріопротектора	Режим стерилізації: температура, тиск, час.	Термометр, манометр технічний, годинник.	Кожну операцію	120 °C, 0,08 МПа, 40 хв.
	Стерильність	Мікробіологіч- ний метод		Стерильне
ДР 5.5 Підготовка молока знежиреного	Режим стерилізації: температура, тиск, час.	Термометр, манометр технічний, годинник.	Кожну операцію	(115±2) °C, 0,07 МПа, 2 рази по 45 хвилин
	Стерильність	Мікробіологіч- ний метод	Кожну операцію	Відсутність росту
ТП 6.1 Відновлення музейної культури	Режим культивування: температура, час, мікробіологічна чистота	Термопара, годинник, мікробіологіч- ний метод, висів на чашки Петрі	Кожну операцію	Температура (37±1) °C, тривалість 24 год, відсутність сторонньої мікрофлори

1	2	3	4	5
ТП 6.2 Отримання культури I генерації	Режим культивування: температура, час, мікробіологічна чистота	Термометр технічний, годинник, мікробіологіч- ний метод, висів на чашки Петрі	Кожну операцію	Температура (37±1) °С, тривалість 24 год, відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 6.3.1 Заповнення інокулятора поживним середовищем і його стерилізація	Режим стерилізації: температура, час, тиск, мікробіологічна чистота	Термопара, годинник, манометр, мікробіологіч- ний метод	Кожну операцію	Температура (135±2) °С, тривалість 40 хв, тиск 0,3МПа, відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 6.3.2 Отримання культури II генерації	Режим культивування: температура, час, мікробіологічна чистота, оберти мішалки	Термометр технічний, годинник, мікробіологіч- ний метод, висів на чашки Петрі, тахометр	Кожну операцію	Температура (37±1) °С, тривалість 48 год., відсутність сторонньої мікрофлори, $n=1,33c^{-1}$
ТП 7.1 Заповнення ферментеру поживним середовищем і його стерилізація	Режим стерилізації: температура, час, тиск мікробіологічна чистота.	Термометр технічний, годинник, манометр, мікробіологіч- ний метод	Кожну операцію	Температура (135±2) °С, тривалість 40 хв, тиск 0,3МПа, відсутність сторонньої мікрофлори

1	2	3	4	5
ТП 7.2 Внесення посівного матеріалу та культивування	Режим культивування: температура, рН, час, мікробіологічна чистота, кількість обертів мішалки	Термопара, рН-метр, годинник, мікробіологіч- ний метод, колориметр фотоелектрич- ний	Кожну операцію	Температура (37±1) °С, рН 6,3 , час 8 – 12 год, відсутність сторонньої мікрофлори, $n=1,05c^{-1}$, оптична густина
ТП 8 Додавання кріопротектора	Морфологія культури, концентрація живих клітин, мікробна контамінація	Мікробіологіч- ний метод, мікроскоп, візуально	Кожну операцію	Морфологія типова для виробничого штаму, концентрація клітин 5×10^8 КУО/мл, відсутність сторонньої мікрофлори
ТП 9 Ліофільне висушування препарату	Температура охолодження, тривалість охолодження, вакуум, тривалість сушки, вологість матеріалу	Регулятор температури автоматичний, годинник, вакуумметр, годинник	Кожну операцію	Температура -(40-45) °С, тривалість охолодження 24 год, вакуум 50-70 Па, час сушки 90-93 год, вологість матеріалу не більше 5%

1	2	3	4	5
ТП 10 Контроль якості АФІ	АФІ	Фізико-хімічний аналіз, мікробіологічний контроль	Вибірково	Відповідність ФС42У-82- 170-97
ТП 11 Приготування суміші для капсулювання	АФІ Кількість кожного компоненту	Вага	Вибірково	Відповідність ГОСТ 18078- 72 та ФС 2.1.0172.18. Кількість АФІ відповідно до технологічно- го регламенту
ТП 12 Капсулювання	Статичний контроль капсул	Вага	До і після дозування	Відповідно до технологічно- го регламенту
ТП 13 Контроль якості готової продукції	Капсули	Зовнішній вигляд, ідентифікація, однорідність маси, однорідність вмісту, супровідні домішки, розчинення, розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення	Вибірково	Відповідність ДФУ

1	2	3	4	5
ПМВ 14 Пакування , маркування , відвантаження готової продукції	Блістери з продуктом	Візуально вся продукція Технологічний контроль	Вибірково	Відсутність механічних включень, якісний друк

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

Обов'язок забезпечити безпеку персоналу підприємств повинен супроводжуватися такими ж заходами щодо захисту всіх інших людей від будь-якого впливу всіх видів відходів, що скидаються з підприємства. Відведене повітря може бути піддане фільтрації і контролюватися на чистоту. Для заміни фільтрів і їх знешкодження повинні бути розроблені безпечні процедури. Тверді відходи підлягають автоклавуванню, а потім зазвичай викидаються на звалище. Обробка рідких відходів частково визначається місцем розташування підприємства. Місцеві інструкції регламентують головним чином такі фактори, як сприятливе біологічне споживання кисню і заходи по виключенню зі стоків солей, що володіють, наприклад, корозійною дією.

Присутність в стічних водах мікробних клітин не буде являти собою небезпеку, так як вміст їх в звичайних стічних водах буває досить високим [79].

Виробничі стічні води перед скиданням з цеху в зовнішню каналізацію необхідно піддавати первинному очищенню з метою вилучення, регенерації та утилізації цінних продуктів, максимального зниження концентрації органічних речовин і мінеральних солей.

Слід проводити вилучення пожежо- та вибухонебезпечних газів, масел, смол, токсичних речовин, які не можуть бути видалені при подальшій біологічній очистці стічних вод.

Стічні води підприємств промисловості повинні мати такі характеристики (в мг/л): хімічна потреба в кисні (ХПК) – не більше 600; біохімічна потреба в кисні (БПК) – не більше 410; загальний азот – 150; амонійний азот – 30; азот нітратів – 33; фосфор – 1,8; крупнодисперсні речовини – 500; каламутність незначна; рН 7,0. Інфікована культуральна рідина перед спуском в каналізацію повинна бути простерилізована або піддана кип'ятінню протягом 1 год [80].

Відходи посівного матеріалу піддають обробці «гострою» парою ($P = 0,13$ МПа) при температурі 130-132°C протягом (40 ± 5) хвилин, охолоджують подачею оборотної води в рубашку до 25-30°C, розбавляють водою до 450-700 мг/л, доводять рН середовища до 7,0 ортофосфорною кислотою або розчином гідроксиду натрію та зливають в заводську каналізаційну систему очисних споруд.

Залишки розчинів СМЗ та дезінфікуючих розчинів після санітарної обробки виробництва, промивні води після мийки обладнання збирають в збірник нейтралізації стічних вод, розбавляють водою в 3-4 рази, доводять рН середовища до 7,0 розчином гідроксиду натрію або ортофосфорної кислоти та зливають в каналізаційну систему очисних споруд. В цей же збірник зливають промивні води після мийки інокулятора та ферментера.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						76
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 4. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА

4.1. Генеральний план цеху

Виробничі приміщення, споруди і будівлі слід проектувати у відповідності до діючих будівельних норм і правил, вимог ДСТУ Б В.2.2-29:2011 «Будівлі підприємств. Параметри». Виробничі будівлі повинні бути спроектовані і побудовані таким чином, щоб звести до мінімуму запилення, забруднення і виключити проникнення в них сторонніх об'єктів, що можуть заважати виробничим процесам [81].

До основних конструктивних елементів будівлі відносяться: фундаменти, колони, стіни, перегородки, перекриття, покриття, сходи, ліфти, вікна, двері, ворота та ін.

У проекті використовуємо дві основні групи елементів будівель: тримаючі і огорожувальні. Тримаючі елементи приймають на себе навантаження від маси будівлі, обладнання і людей, які в ній перебувають. Основними тримаючими конструктивними елементами є фундаменти, колони і перекриття будівель. Огорожувальні конструктивні елементи будівель (зовнішні і внутрішні стіни, підлога, покриття, заповнення віконних і дверних прорізів, ворота та ін.) слугують для захисту приміщень від атмосферних впливів, а також для ізоляції приміщень одне від одного.

Приміщення розташовано у відповідності з послідовністю етапів технологічного процесу. Планувальні рішення враховують вимоги мінімізації будь-якого забруднення продукції і створення оптимальних умов для захисту виробничого процесу [82].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Герасимчук А.С.			РОЗДІЛ 4. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА		Літ.	Арк.
Конс.								
Реценз.								
Керівник		Тітова Л.О.					77	123
Затверд.							НТУУ «КПІ ім. І. Сікорського», ФБТ	

Фундамент

Глибина закладання фундаменту повинна бути на 0,2...0,25 м нижче рівня сезонного промерзання ґрунту.

У будівлі застосовуємо типові стовпчасті фундаменти, які складаються з плит і підколонника стаканного типу. Верх підколонника встановлюють на 150 мм нижче відмітки чистої підлоги першого поверху будівлі. Розміри висоти фундаменту є рівними 2,4 м. Розміри підколонників визначаємо виходячи з умов монтажу в стакани типових колон. Для колон нашої будівлі, які мають в розмірі 600х600 мм застосовуємо підколонники січенням 900х900 мм. Глибина входження колони в підколонник 800, 900 мм. Ширина стакана по верху приймається на 150 мм більшою сторони колони і на 100 мм більшою низу заглиблення колони. Товщина стінок підколонника 200 мм.

Фундаментні балки укладають кінцями на бетонні стовпчики, які розташовані на виступах фундаменту. Верх фундаментних балок є на відмітці мінус 0,03 м. Між фундаментними балками і стінами укладають гідроізоляцію. Із зовнішньої сторони по периметру будівлі роблять вимощення з ухилом від будівлі для відведення дощових вод.

Стіни

Стіни будівлі виготовляють з панелей і блоків. Панельні стіни будівель, що опалюються, виготовляємо одношаровими.

Товщина панелей – 160, 200, 240 і 300 мм.

Висота панелей – 900, 1200, 1500 і 1800 мм.

Довжина панелей – 6000, 3000, 1500, 750 мм.

Крім панелей є спеціальні панельні блоки для кутів і температурних швів.

Панелі для будівель, що не опалюються, виготовляються із залізобетону плоскими і ребристими.

Стик між стелею та стіною, за рахунок штукатурки закруглено. Над підвісними стелями розміщені всі повітропроводи, енергокомунікації,

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						78
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

технологічні трубопроводи, що доступні для обслуговування та ремонту завдяки спеціальним люкам та трапам [83].

Підлога

Основою для підлоги є ґрунт, на міжповерхових перекриттях – плити перекриття. Конструкція підлоги складається з покриття (чиста підлога), прошарку, стяжки, гідроізоляції і основи.

Проектуємо покриття із суцільних і штучних матеріалів. Верхній шар підлоги представлений лінолеумом. Стик між підлогою та стіною закруглений за рахунок лінолеуму, який піднятий на стіну, зачищений та приклеєний, що в свою чергу забезпечує уникнення накопичення пилу в стиках.

Прошарок є з'єднувальним (клейовим) шаром між покриттям і стяжкою підлоги. Стяжка – вирівняний шар під покриттям підлоги [82].

Двері, вікна, ворота

Двері для будівель застосовуємо основні (евакуаційні), транспортні і запасні; зовнішні і внутрішні; розсувні (в одну чи в обидві сторони); матеріал, з якого виготовляємо – металеві, скляні та із синтетичних матеріалів.

У віконні прорізи встановлюємо метало–пластикові вікна, б кватирок, які додатково обладнують протимоскітними сітками.

Ворота проектуємо у місцях проїзду транспорту. В полотнах воріт передбачаємо хвіртки для проходу людей і зручності експлуатації.

До допоміжних приміщень належать побутові приміщення, до складу яких входять гардеробні, душові, умивальні, туалети, а також конторські приміщення, лабораторії, кімнати відпочинку і ін.

Для зберігання одягу різних видів (вуличного і спеціального - перехідного і технологічного) передбачаються гардеробні.

Душові обладнуються кабінами розміром 90х90 см. Їх кількість визначається з розрахункової кількості працюючих на одну душову кабіну в найбільш чисельній зміні.

Умивальні кімнати розташовуються суміжно з гардеробними.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						79
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Кількість кранів в умивальнях залежить від розрахункової кількості працівників на один кран, працюючих в найбільш чисельній зміні.

Кількість санітарних вузлів залежить від кількості осіб, які користуються туалетом із розрахунку один унітаз на 15 жінок і один унітаз на 30 чоловіків. Відстань від робочих місць до туалетів не повинна перевищувати 75 м.

Виробництво пробіотичного препарату Лактіале Уро буде проводитись у будівлі прямокутної форми розмірами 66х30 м висотою 8 м, з кроком колон 3, 6, 9, 12 м. За конструкцією будівля каркасна, каркас є повним (колони, що виконують роль несучих конструкцій, розміщуються як по периметру зовнішніх стін, так і всередині будівлі). Для несучих конструкцій споруди використані уніфіковані залізобетонні конструкції, огорожуючі конструкції виконано із цегли.

При компонованні виробничого обладнання було дотримано усіх необхідних вимог для забезпечення його ефективної експлуатації та обслуговування, а також уникнення перехреснування матеріальних потоків.

Оскільки виробництво даної дієтичної добавки відбуватиметься на фармацевтичному підприємстві, то при проектуванні виробництва було враховано вимоги належної виробничої практики.

4.2. Теплопостачання

Енергетичне господарство підприємства служить для забезпечення процесу виробництва продукції електроенергією, паром, гарячою та холодною водою.

Джерелом теплопостачання на підприємстві є власна котельня та магістральні мережі від централізованих теплопостачальників. Як теплоносій використовують водяну пару з температурою 130°C або перегріту воду з температурою 150°C [84].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						80
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Електроенергію споживають основне і допоміжне технологічне обладнання.

Оптимальні показники мікроклімату для виробництва:

1. Температура (взимку/влітку):
 - a. побутові приміщення - 20-22°C/20-25°C;
 - b. виробничі приміщення - 16-25°C.
2. Швидкість руху повітря:
 - a. побутові приміщення - 0,1-0,15м/с / 0,25м/с;
 - b. виробничі приміщення - 0,2-0,7 м/с.
3. Відносна вологість (взимку/влітку):
 - a. побутові приміщення - 40-30%/30-60%;
 - b. виробничі приміщення - 30-60%.

Крім центрального опалення, широко застосовують також повітряне опалення, яке поєднують з вентиляцією.

Система опалення і теплопостачання здійснюється від 2 теплових водонагрівальних установок “Viessmann”, потужністю 7МВт кожна [85].

4.3. Вентиляція

Під час проектування було використано наступні нормативно-технічні документи: ДБН И.2.5-67:2013 «Опалення, вентиляція та кондиціонування», СН 245-71 «Санітарні норми проектування промислових підприємств», «Правила безпеки для виробництв мікробіологічної промисловості».

Система вентиляції і кондиціонування виробництва є самостійною системою і включає кондиціонери для подачі повітря, витяжні вентилятори, комплектний набір повітропроводів зі всіма розподільними елементами і автоматичною підтримкою заданих режимів роботи.

Забір повітря при проточній системі вентиляції передбачений в якнайменш забрудненій зоні. Свіже повітря для систем вентиляції і

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						81
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

кондиціонування (СВіК) поступає через фасадні жалюзійні ґрати у проточні вентиляційні камери; відпрацьоване повітря викидається витяжними системами, розташованими на даху будівлі. Внутрішні і зовнішні поверхні вентиляційних камер, повітропроводів і вентиляційних установок мають покриття, що полегшує їх обробку дезінфікуючим розчином перекису водню з миючими засобами. Система повітропроводів виконана з тонколистової оцинкованої сталі [86].

Очистка повітря для виробництва досягається двоступеневою фільтрацією повітря: у фільтрах грубого очищення типу G4 (ступінь фільтрації 92%) і фільтрах тонкого очищення типу F7 (ступінь фільтрації 85%).

Виробничі приміщення обладнані системою кондиціонування приточного повітря, яка повинна:

- забезпечувати відповідний ступінь очистки повітря від механічних часток і мікроорганізмів;
- автоматично регулювати кліматичні параметри (температуру і відносну вологість повітря) для створення найбільш сприятливих умов для технологічного процесу і обслуговуючого персоналу;
- мати високу аеродинамічну стійкість для підтримки оптимального розподілу тиску та інших параметрів повітря в будівлі і її окремих приміщеннях;
- виключати виникнення статичної електрики і пов'язаного з нею накопичення пилу;
- характеризуватись низьким рівнем шуму під час роботи;
- конструюватися з використанням матеріалів і антикорозійних покриттів, стійких до дезінфікуючих засобів [84].

Забезпечення ділянки стиснутим повітрям здійснюється від автономної установки (виробник: Atlas copco AIRPOWER n.v. WILRIJK Бельгія), що складається з компресора марки ZT75 продуктивністю $Q=10 \text{ м}^3/\text{хв.}$, сушилки MD200.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						82
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

4.4. Водопостачання

Джерелом водопостачання для виробництва є міський водопровід.

Підприємство має об'єднану господарсько-питну та виробничо-протипожежну систему водопостачання. Потужність системи 160 м³/год.

Протипожежний водопровід проектується з урахуванням категорії виробництва, ступені вогнестійкості, висоти та об'єму будівлі. Пожежні крани встановлюють біля виходів, на майданчиках, в коридорах та інших найбільш доступних місцях у шафах на висоті 1,35м.

Глибину закладання труб обирають на 0,5 м нижче від розрахункової глибини промерзання ґрунтів. Водопроводи не прокладають нижче нижньої позначки фундаментів. Прокладання водопроводів всередині будівель роблять відкрито (у накритих лотках). Відстані між введенням господарсько-питного водопроводу та випуском каналізаційних вод не менше 1,5 м.

Для мийки матеріалів первинної упаковки і обладнання повинна використовуватись питна вода та вода очищена.

Якість води і підготовка обладнання для її отримання повинні регулярно контролюватися у відповідності до інструкцій, що містять дані про припустимий рівень мікробної контамінації [82, 85].

4.5. Каналізація

Системи для стоку рідких відходів виробництва повинні бути пристосовані для попередження зворотного току рідин. Місця їх проходження повинні бути обладнані відповідною вентиляцією. При неможливості виводу таких систем вони повинні мати ефективні пристрої з повітродувом і пристрій для дезінфекції.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						83
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Каналізаційна мережа для відводу промислових стоків по всій довжині закрита та виконана з негорючого матеріалу (сталевих труб по ГОСТ 10704-76).

Для технологічного об'єкту визначено можливий склад, температура, кількості стоків, що направляються у каналізацію.

Промислові стічні води (від миття приміщень, обладнання, інвентарю) за санітарно-хімічними показниками повинні відповідати нормативним вимогам та можуть скидатися у міську каналізаційну мережу без попередньої очистки.

На внутрішньому розгалуженні каналізації передбачають ревізію, очищення, встановлюють оглядові колодязі. Крім того, через певні відстані підземні каналізаційні труби з'єднують з трубопроводами, які виводять на дах, для запобігання накопичення у каналізаційних мережах метану, який може утворитись в результаті анаеробного бродіння [85].

4.6. Енергопостачання

Енергогосподарство на заводі підпорядковується Київенерго. Електроенергія поступає від міської ТЕЦ по лінії 10 кВ.

До основних споживачів електроенергії на підприємстві належать двигуни компресорів, насоси. Для споживання вони використовують напругу 10 кВ. Освітлювальна мережа використовує струм від трансформаторів з напругою 380/220, 36 і 12 В. Всі споживачі використовують трифазний струм нормальної промислової частоти.

Освітлення виробничих та допоміжних приміщень повинно забезпечити нормальне ведення і контроль технологічного процесу.

Електропостачання і електричне освітлення виробничих будівель слід проектувати у відповідності до будівельних норм і правил, та інших діючих нормативних документів. Основна НТД при проектуванні виробництва – «Правила влаштування електротехнічних установок», «Інструкція по

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						84
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

проектуванню силового і освітлювального електрообладнання промислових підприємств» СН 357-77, «Інструкція по проектуванню енергопостачання промислових підприємств» СН 174-75, «Інструкція по проектуванню і влаштуванню блискавкозахисних будівель і споруд» СН 305-77 [87].

В усіх виробничих приміщеннях передбачене штучне і аварійне освітлення (для забезпечення мінімальної освітленості у виробничому приміщенні, на випадок раптового відключення робочого освітлення). Штучне освітлення – загальне і комбіноване (до загального додається місцеве). Освітленість при штучному освітленні згідно СНіП 11-4-79 «Природне та штучне освітлення» повинна складати не менше 300 лк, а при аварійному освітленні - не менше 2 лк [88].

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						85
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 5. СТАРТАП ПРОЕКТ

5.1. Резюме стартап-проекту

Таблиця 5.1. Резюме стартап-проекту

Показник	Характеристика
1. Сутність ідеї	«Лактіале Уро» є дієтичною добавкою для підтримання здоров'я сечовидільної системи. «Лактіале Уро» – комплекс пробіотичних культур <i>Lactobacillus acidophilus</i> та <i>Lactobacillus plantarum</i> з вітаміном А та екстрактом журавлини.
2. Наявність аналогів або прототипів ідеї	Аналоги відсутні на ринку України, «Лактіале Уро» єдиний пробіотичний препарат, розроблений для лікування та підтримання здоров'я сечовидільної системи. До прототипів можна віднести різні пробіотичні препарати, такі як «Біоспорин», «Біфідумбактерин» (ТОВ «ФЗ"БІОФАРМА"»); «Вітефлор», «Нормафлор» («Ензим»).
3. Основна потреба, яку задовольнить реалізований стартап	Даний пробіотичний препарат допомагає при інфекціях сечовивідних шляхів (ІСШ), що особливо актуально для жінок. За статистичними даними половина всіх жінок хоча б раз страждали від даних захворювань, а ще половина з них мали рецидиви. Дана біологічна добавка запобігає розвитку рецидивних інфекцій і таким чином підтримує здоров'я сечовидільної системи.
4. Ступінь розробленості технології реалізації	На стадії розробки
5. Класифікація продукту стартапу за міжнародною класифікацією товарів	Клас 5 Базовий номер – 050454
6. КВЕД, до якого може належати дане виробництво	С–21.20. Виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів.
7. Очікувана потужність стартапу	Реалізовується на великому підприємстві

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата	РОЗДІЛ 5. СТАРТАП ПРОЕКТ Літ. Арк. Акрушів 86 123 НТУУ «КПІ ім. І. Сікорського», ФБТ			
Розроб.		Герасимчук А.С.						
Конс.		Ткаченко Т.П.						
Реценз.								
Керівник		Тітова Л.О.						
Затверд.								

8. За масштабом виробництва	Серійне
9. За рівнем спеціалізації	Вузькопрофільне
10. За ресурсами, що споживатимуться	Працемістке, матеріаломістке, капіталомістке, інформаційномістке
11. За чисельністю персоналу	На підприємстві задіяна велика кількість працівників. Проте для даної ділянки виробництва кількість працівників середня.
12. Органи управління при реалізації стартапу	Національні
13. Бажане географічне розташування - потужностей стартапу; - офісу стартапу; - збутової мережі; - постачальників комплектуючих.	Виробничі потужності та офіс розташовані у місті Києві. Збутова мережа налагоджена по всіх областях України. Постачальники комплектуючих як національні, так і міжнародні.
14. Місце ідеї у ланцюжку цінностей інноваційного процесу	Розробка
15. Гранична корисність ідеї стартапу	В останні роки все більше набувають поширення методи лікування без застосування антибіотиків, особливо при рецидивуючих ІСШ у всьому світі, в результаті розвитку резистентності до антибіотиків, а також схильності пацієнтів до альтернативних методів лікування без антибіотиків. Серед цих підходів до лікування застосування пробіотиків є одним з перспективних напрямків.
16. Бізнес-модель стартапу	Бізнес для бізнесу: B2B
17. Конкуренти вітчизняні (ціна, на якому етапі реалізації знаходяться, основні конкурентні переваги, фактори успіху)	Конкуренти відсутні, оскільки дієтична добавка з таким фармацевтичним ефектом не представлена на ринку України. Проте, наприклад, «Нормафлор», який теж містить штами <i>Lactobacillus</i> коштує 240 грн за упаковку (20 капсул).
18. Конкуренти іноземні (ціна, на якому етапі реалізації знаходяться, основні конкурентні переваги, фактори успіху)	На іноземному ринку дані препарати представлені декількома фірмами. До таких, зокрема, належать компанії американські компанії «Nature's Truth», «vN essentials» тощо. Ціна аналогічної дієтичної добавки може коливатися від 14 до 30 \$. Ціна залежить від виробника, наявності додаткових діючих речовин, кількості капсул тощо.
19. Ключові фактори успіху стартапу	Даний продукт є іноваційним у фармацевтичній сфері, тому саме цим в першу чергу зможе зацікавити споживача. До того ж, дослідження показують високий рівень ефективності даного препарату у лікуванні рецидивуючих ІСШ. При цьому важливим є момент натуральності даного препарату, оскільки до його складу входять лише натуральні компоненти.

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ

Арк.

87

20. Споживачі (основні на етапі впровадження, групи, орієнтовна чисельність)	Основними споживачами є жінки від 20 до 70 років, оскільки саме вони найбільше страждають від ІСШ. При цьому постійне використання антибіотиків може привести до виникнення резистентності. Саме тому даний метод лікування є досить затребуваним. Беручи до уваги статистику захворюваності на ІСШ, то в Україні дана проблема турбує приблизно 10 млн жінок та 2,2 млн чоловіків. При цьому 5 млн жінок зіштовхуються з проблемою рецидивів. Таким чином, кожна з цих жінок є потенційним споживачем даного продукту.
21. Планова кількість продукту розробки для першого етапу реалізації	Одна серія продукту (14 000 капсул)
22. Мінімальна кількість виробництва за методом точки беззбитковості	42 695 упаковок/рік
23. Споживачі на етапі розвитку	На етапі розвитку основними споживачами є добровольці, які готові перевірити ефективність даного препарату на собі.
24. Споживачі на етапі зрілості	Після проведення відповідних досліджень споживачами можуть бути будь-які пацієнти з ІСШ.
25. Конкурентна ціна на продукт стартапу	200 грн.
26. Плановий рівень рентабельності при реалізації продукту	53,3%
27. Капіталовкладення в проект	8539000 грн
28. Період повернення капіталовкладень у проект	2,3 роки
29. Джерела фінансування	Внутрішні, національні
30. Основні компоненти продукції стартапу (їх частка у готовому товарі, ступінь готовності компонентів у наявному виробництві)	1 капсула містить: 1. Концентрат молочнокислих бактерій, що містить <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> – 5.0×10^8 колонієутворюючих одиниць (КУО) 2. Екстракт журавлини, що містить 18 мг проантоціанідину (РАС) – 254 мг 3. Вітамін А – 160 мкг
31. Потенційні постачальники складових компонентів розробки (виділити вітчизняних і закордонних, плановий обсяг замовлень, наявна потужність постачальника)	Постачальники обладнання з Європи та Росії. Постачальники сировини – країни Європи та СНД.

32. Планове місце реалізації результату розробки	Реалізовуватися продукт буде в різних аптечних мережах України.
33. Наявність посередників при реалізації	Відсутні
34. Методи просування результатів розробки на ринок	Реклама

5.2. Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу

Зовнішнє середовище безпосередньо не впливає на підприємство, але формує загрози і можливості цього підприємства. До факторів зовнішнього середовища відносять політику, економіку, географію, демографію, культуру, науково-технічний прогрес.

Таблиця 5.2. Аналіз загроз і можливостей зовнішнього середовища

	Загрози	Можливості
Економіка		
1. Інфляційні процеси в країні	Зниження купівельної спроможності населення. Переміщення капіталів виробництва в сферу обігу. Погіршення міжнародного і валютно-кредитного становища країни, що негативно впливає у разі бажання виходу на міжнародний ринок.	Орієнтація на вітчизняний ринок і стимулювання національної економіки.
2. Зростання податкових надходжень	Відсутність зменшення податкових ставок.	Оскільки зростання податкових надходжень зумовлене підвищенням мінімальної заробітної плати, то відповідно підвищується купівельна спроможність населення.
3. Зростання середньої заробітної плати	Збільшення вартості робочої сили.	Підвищення купівельної спроможності населення
4. Стимулювання виробничого потенціалу країни	Потребує значних капіталовкладень.	Позитивний вплив на процес виготовлення продукції. Технічне вдосконалення засобів праці, покращення організації та управління виробництвом.

Політика		
1.Високі податки для компаній, що виробляють продукцію	Значні витрати на оплату податків.	Можливість пошуку шляхів зменшення податкового окладу, наприклад, активна підтримка та участь у різноманітних державних ініціативах.
2.Нестабільна політична ситуація в країні	Заборона влади на імпорту продукції. Як наслідок неможливість закупівлі сировини та реактивів з-за кордону.	Співпраця з українськими компаніями.
3.Нестабільність фінансово-кредитної політики України	Неможливість брати кредити на розширення проекту через не вигідні умови кредитування. Зміна курсу валюти впливає на собівартість.	Залучення іноземних інвесторів.
Географія		
1.Розташування виробництва і центрального офісу у м. Києві	Віддаленість від крайніх географічних точок України.	Налагодження системи дистрибуції у всіх регіонах України.
2.Значна кількість потенційних споживачів живе у невеликих містах чи сільській місцевості	Дані споживачі не володіють достатньою кількістю інформації стосовно пробіотичних препаратів.	Активна реклама препарату, а також проведення інформаційно-просвітницької діяльності серед населення.
Демографія		
1.Нерівномірне розміщення населення по території країни	Можливість відсутності попиту на продукцію або низької купівельної спроможності у певних регіонах.	Важливість проведення економічного дослідження даного питання, доставка різної кількості товару у різні регіони країни.
2.Переважаюча кількість осіб жіночої статі над чоловічою	Жінки більш ретельно підходять до процесу купівлі тих чи інших товарів.	Саме жінки є потенційним споживачем даного товару.
3.Збільшення рівня урбанізації	Люди у великих містах значно менше приділяють часу власному здоров'ю.	Рівень поширення інноваційних технологій та інформації у великих містах значно вищий, ніж у великих містах.
4.Міграція населення	Зменшення купівлеспроможного населення приводить до зменшення прибутків.	Збільшення рівня інформування населення щодо вигідності придбання вітчизняного препарату в порівнянні із закордонними через їх вищу вартість.

Культура		
1.Поширення інформації стосовно проблеми антибіотикорезистентності	Значна кількість людей досі не ознайомлена з особливостями даного явища.	Стимулювання пошуку альтернативних способів лікування, в т.ч. лікування пробіотичними препаратами.
2.Несвідомість людей по відношенню до власного здоров'я	Споживачі часто забувають про важливість профілактики захворювань, а пробіотичний препарат використовується більшою мірою для профілактики, а не лікування ІСШ.	Поширення для населення інформації про важливість профілактики захворювань.
Науково-технічний прогрес		
1.Впровадження нових технологій у сфері фармації	Висока собівартість сучасного обладнання та матеріалів. Потреба пошуку джерел інвестицій.	Використання нових технологій. Поява та використання нових технологій дає конкурентну перевагу на ринку.
2.Пошук нових методів лікування сучасних хвороб	Ефективність даних препаратів не є в значній мірі доведеною, необхідні більш ґрунтовні дослідження ефективності даного препарату.	Сприяння дослідження ефективності препарату.

До факторів зовнішнього оперативного середовища відносять конкурентів, постачальників, посередників, споживачів.

Таблиця 5.3. Аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища

Фактори	Недоліки	Переваги
1	2	3
Посередники	Збільшення собівартості обладнання за рахунок співпраці з фірмами посередниками. Можливість знайти оптимальний варіант на ринку матеріалів та обладнання по співвідношенню ціна - якість.	Забезпечення технічного супроводу після впровадження технології.
Постачальники	Виникнення труднощів при укладанні договорів із постачальниками. Збільшення цін на обладнання.	Розробка нового обладнання, технологій.

Конкуренти	Імовірність виникнення нових конкурентів, як наслідок зниження попиту.	Вихід на нові ринки.
Споживачі	Зміни в потребах споживачів як наслідок необхідності розвитку наявного продукту та поява нових. Соціально-політична нестабільність.	Розширення впровадження технології для задоволення якомога більшої кількості потреб споживачів (наприклад, поява нових пробіотичних препаратів, які можуть використовуватися з різними лікувальними цілями).

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			
Виробник (конкуренти)	В більшій мірі відсутні, оскільки прямі конкуренти відсутні, наявні лише виробники-конкуренти, які займаються виробництвом схожих за властивостями продуктів.	Не значний вплив	0,1
Постачальник	Дуже значний, оскільки від постачання сировини, обладнання, реактивів тощо залежить виробництво нашої продукції.	Зацікавлені	0,3
Споживачі	Люди з ІСІШ зацікавлені у профілактиці хвороби і запобіганню рецидиву.	Зацікавлені	0,25
Посередники	Забезпечують доступ товару до споживачів.	Зацікавлені	0,35
Зовнішнє середовище			
Політичні структури	Зацікавлені у розвитку національної економіки та надходженню податків до державної казни.	Зацікавлені	0,3
Суб'єкти економічного середовища	Негативний вплив для конкурентів, позитивний вплив для постачальників сировини та матеріалів, а також посередників.	Зацікавлені	0,35

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						92
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Власники географічних об'єктів	Вплив відсутній.	Відсутня	0
Суб'єкти демографії	Підвищення рівня народжуваності, урбанізація тощо можуть збільшувати попит на продукцію.	Частково наявна	0,05
Суб'єкти культурного середовища	Поширення ідеї відповідального ставлення до здоров'я серед населення підвищує попит на товар.	Зацікавлені	0,1
Суб'єкти НТП	Можливість співпраці з метою покращення технічних характеристик продукту. До того ж, сам по собі продукт є доволі інноваційним.	Зацікавлені	0,2

Таблиця 5.5. Переваги і недоліки внутрішнього середовища

	Переваги	Недоліки
Організаційна структура	Наявність кваліфікованих кадрів	Вже наявні на підприємстві кадри можуть бути не ознайомлені з даною технологією, що призведе до труднощів розуміння ідеї на початкових етапах.
Виробництво	Наявність власного виробництва та виробничого приміщення сполученого з офісом для співробітників Власне виробництво підвищує довіру споживачів до підприємства. Наявність патентів та технічної документації щодо виробництва товару.	Відсутність досвіду роботи в даній галузі Повільні темпи виконання роботи на початкових етапах впровадження ідеї Україна не забезпечена достатньо висококваліфікованими кадрами зі сфери біотехнології. Тому кваліфіковані працівники даної галузі можуть вимагати високої заробітної плати.
Маркетинг	Висока якість товару, при цьому відсутність аналогів на ринку. Стимулювання збуту товарів за допомогою ефективної реклами. Розробка маркетингових планів та програми.	Ефективна реклама є досить дорогавартісною. Потреба у відповідних кадрах, які зможуть зробити рекламу цікавою та ефективною.
Фінанси	Наявність кваліфікованих кадрів для ведення фінансового та бухгалтерського обліку.	Потреба у великих фінансових ресурсах на початкових етапах впровадження ідеї.

Таким чином, в ході аналізу зовнішнього, зовнішнього оперативного і внутрішнього середовищ отримані висновки вказують на те, що потенційним інвесторам буде запропоновано технологію виготовлення товару з наявністю інформації щодо її впровадження на ринок.

5.3. Визначення ключових факторів успіху проекту

Оцінка конкурентоспроможності продукту проводилась за методом Шонфільда. Як можливі конкуренти були виділені компанії що випускають пробіотичні препарати на ринку України. А якості конкурентів були обрані ТОВ «ФЗ"БІОФАРМА"» та «Ензим».

Запропоновано перелік факторів, які найбільше впливають на вибір споживача при купівлі продукції.

Оцінка характеристики виставлялась за 5-ти бальною шкалою. Коефіцієнт значущості показника лежав у межах 0-1.

Таблиця 5.6. Оцінка характеристики за методом Шонфільда

№	Характеристика	Коефіцієнт вагомості характеристик	Оцінка характеристик		
			Наша продукція	Конкурент А («ФЗ"БІОФАРМА"»)	Конкурент Б («Ензим»)
1	Ціна	0,3	5 (200 грн за 30 капсул)	3 (185 грн. за 10 капсул)	4 (154 грн за 10 капсул)
2	Пакування	0,1	5	4	4
3	Реклама	0,2	4	4	3
4	Дотримання вимог нормативної документації	0,2	5	5	4
5	Наявність досліджень, що підтверджують ефективність препарату	0,2	4	4	4

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

№	Характеристика	Бальна оцінка характеристик		
		Наша продукція	Конкурент А	Конкурент Б
1	Ціна	$0,3 \cdot 5 = 1,5$	$0,3 \cdot 3 = 0,9$	$0,3 \cdot 4 = 1,2$
2	Пакування	$0,1 \cdot 5 = 0,5$	$0,1 \cdot 4 = 0,4$	$0,1 \cdot 4 = 0,4$
3	Реклама	$0,2 \cdot 4 = 0,8$	$0,2 \cdot 4 = 0,8$	$0,2 \cdot 3 = 0,6$
4	Дотримання вимог нормативної документації	$0,2 \cdot 5 = 1,0$	$0,2 \cdot 5 = 1,0$	$0,2 \cdot 4 = 0,8$
5	Наявність досліджень, що підтверджують ефективність препарату	$0,2 \cdot 4 = 0,8$	$0,2 \cdot 4 = 0,8$	$0,2 \cdot 4 = 0,8$

На підставі отриманих бальних оцінок будуюмо графік порівняння конкурентних переваг нашого підприємства з конкурентами.

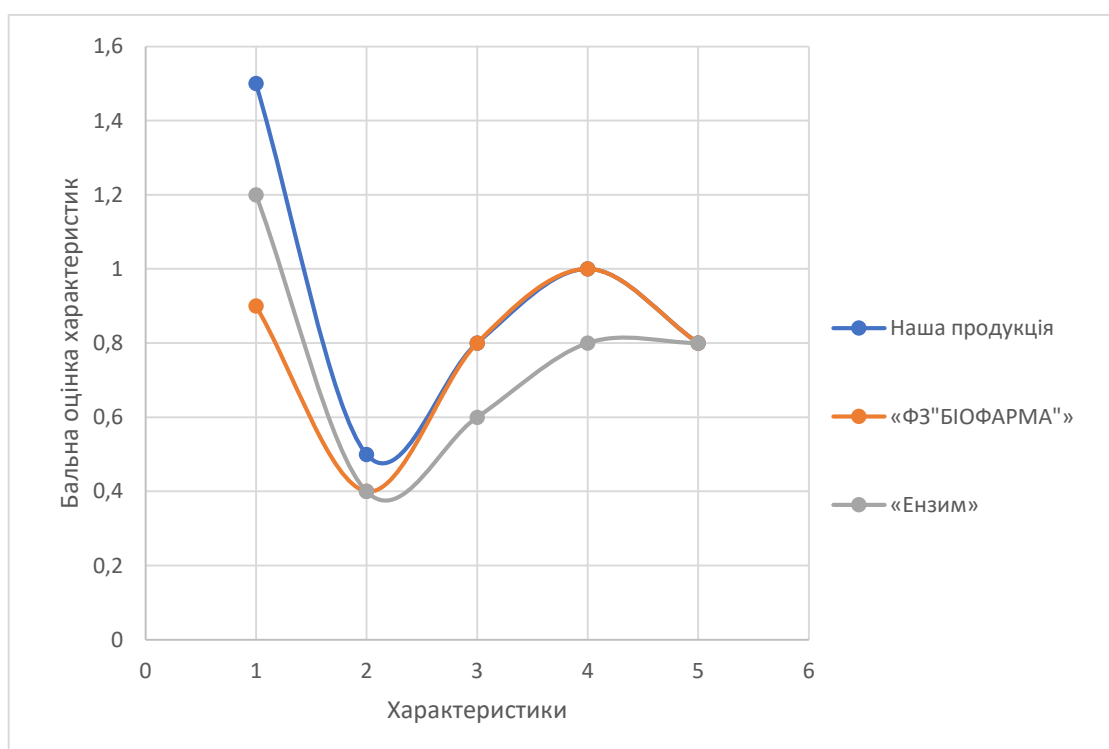


Рис. 5.1. Порівняння конкурентних переваг підприємства з конкурентами

Відповідно до результатів переважаючим фактором є ціна кінцевого продукту. Беручи до уваги всі розглянуті критерії можна зробити висновок, що розроблений нами продукт є конкурентоспроможним і має ряд переваг або знаходиться на одному рівні з продукцією конкурентів.

Для того, щоб обійти конкурентів слід більше поширювати рекламну інформацію про продукт, а також стимулювати дослідження ефективності препарату.

5.4. Визначення потенційних споживачів

Таблиця 5.7. Класифікація потенційних споживачів

Критерій	Значення
1. Юридична особа	
1.Форма власності (державне, приватне, колективне, комунальне, змішане,...)	Приватне
2.КВЕД	Секція G Оптова та роздрібна торгівля; ремонт автотransпортних засобів і мотоциклів. Розділ 47 Роздрібна торгівля, крім торгівлі автотransпортними засобами та мотоциклами. Група 47.7 Роздрібна торгівля іншими товарами в спеціалізованих магазинах. Клас 47.73 Роздрібна торгівля фармацевтичними товарами в спеціалізованих магазинах.
3.За потужністю (малі, середні, великі)	Малі
4.За масштабом виробництва (одиничні, серійні, масові)	Виробництво відсутнє.
5.За рівнем спеціалізації (вузькопрофільні, багатoproфільні, комбіновані)	Вузькопрофільні
6.За ресурсами, що споживаються (працемісткі, матеріаломісткі, капіталомісткі, інформація)	Працемісткі, капіталомісткі
7.За чисельністю персоналу (малі, середні, великі)	Малі
8.За сферою діяльності (виробничі, комерційні, фінансові, посередницькі, страхові...)	Комерційні, посередницькі
9.За приналежністю капіталу і контролю (національні, іноземні, спільні багатонаціональні,...)	Національні
10.За географічним розташуванням	По всій території України
11.За віддаленістю органів управління (національні, міжнародні, офшорні, транснаціональні,...)	Національні
12.За характером господарської діяльності	Торгівельний заклад у сфері охорони здоров'я

13. За рівнем технологічної цілісності (провідні, дочірні, філії,...)	Провідні, філії
14. За долею іноземного капіталу	Відсутні
15. За формуванням статутного капіталу (унітарні, корпоративні)	Унітарні і корпоративні
16. За організацією виробничих процесів	Невиробничі
17. За роботою протягом року (сезонні, позасезонні)	Позасезонні
18. За географічним розташуванням на території України	По всій території України
2. Фізична особа	
1. Вік	Від 25 до 80
2. За платоспроможністю	Середня і вище сплатоспроможність
3. За соціальним рівнем споживачів	З середнім рівнем заробітної плати
4. За способом життя (звички, традиції, стереотипи поведінки)	В основному це люди, які цікавляться новинками у сфері фармації. Також це можуть бути люди, які шукають альтернативні шляхи лікування ІСШ без використання антибіотиків. Люди, які розуміють важливість профілактики хвороб, а не лікування їх більш важких форм.
5. Тип особистості споживачів (традиціоналіст, ідеаліст, фрустрант, реаліст, гедоніст)	Реаліст, можливо також ідеаліст
6. За ставленням до товару	При лікуванні хвороб важливим є позитивне ставлення до препарату через наявні певні психосоматичні зв'язки між довірою пацієнта та результатом лікування.
7. За сімейними цінностями	Це можуть бути як сімейні люди, так і самотні
8. За співвідношенням бажання придбати і цінової межі	Загалом бажання придбати товар може виникати, оскільки продукт не є досить дороговартісним
9. За інтенсивністю споживання товару	Періодичне придбання, оскільки препарат слід приймати курсами
10. За інформованістю	Самоосвіта, ЗМІ, реклама

Таблиця 5.8. Основні групи потенційних споживачів і їх потреби

Категорія (група) клієнтів	Потреби, які він задовольняє за допомогою нашого продукту
1.Люди з ІСШ, що вживають препарат для профілактики рецидивів	Допомагає запобігти розвитку хвороби сечо-видільних шляхів
2.Люди з ІСШ, що вживають препарат безпосередньо під час лікування	Може використовуватися у комплексі з іншими більш сильнодіючими препаратами при лікуванні ІСШ
3. Аптеки, через які реалізовується продукт	Аптеки оптом закупають продукт для його поширення на фармацевтичному ринку й отриманні прибутків

Таблиця 5.9. Паспорт потенційного клієнта

Характеристика	Значення
Організаційно-правова форма	Приватне підприємство
Класифікація -за потужністю -за чисельністю персоналу -за сезонністю виробництва	Мале Мале Позасезонне
Розташування	Аптеки розташовуються у різних містах та селах по всій території України
Вид продукту, який потрібен даному споживачеві	Лікарські засоби, вироби медичного призначення, дієтичні добавки
Призначення розробки	Технологія виготовлення пробіотичного препарату «Лактіале Уро»
Потенційний обсяг споживання розробки	Препарат приймається курсами. Один курс відповідає одній упаковці препарату з 30 капсул.

Таблиця 5.10. Запланований обсяг реалізації стартап-продукту

	Січень 2021	Лютий 2021	Березень 2021	Квітень 2021	Травень 2021	Червень 2021	Липень 2021	Серпень 2021	Вересень 2021	Жовтень 2021	Листопад 2021	Грудень 2021
Запланований обсяг	70 тис. капсул	140 тис. капсул	140 тис. капсул	140 тис. капсул	140 тис. капсул	140 тис. капсул	140 тис. капсул	140 тис. капсул	140 тис. капсул	140 тис. капсул	140 тис. капсул	140 тис. капсул

5.5. Ціна пропозиції на ринку

Таблиця 5.11. Проектні ціни продажу ідеї, технології, методики, програми

Найменування товару	Планові обсяги продажу		Аналоги, прототипи («ФЗ"БІОФАРМА"»)		Аналоги, прототипи №2 («Ензим»)	
	Кількість, упаковок/рік	Ціна, грн/од	Кількість, уп./рік	Ціна, грн/од	Кількість, уп./рік	Ціна, грн./од
Препарат «Лактіале Уро»	53 666	200	40000	185	38644	154

Для розрахунку ціни продукту було обрано метод, орієнтований на витрати (витратний метод):

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

(або середня норма прибутку по даному виду товару),

де Ц – прогнозована ціна товару, грн/од,

С – розрахована автором ідеї, технології, методики очікувана собівартість товару, грн/од.

Розрахунок (для річного випуску продукції):

Собівартість складається з

приміщення – 0 грн/рік (вже наявні на підприємстві)

обладнання – 346000 грн/рік (Повна вартість обладнання, яке слід додатково закупити 1730000, термін корисного використання – 5 років)

інструменти – 50000 грн/рік (200000 грн на 4 роки)

сировина і матеріали – 796000 грн/рік

витрати на енергію та паливо – 89000 грн/рік

заробітна плата робітникам – 4176000 грн/рік

ремонт і утримання основних засобів – 50000 грн/рік

цехові витрати – 1498000грн/рік

$\sum \text{собівартість} = 7005000 \text{ грн/рік}$

Таким чином, собівартість одної упаковки товару становить 130,5 грн/упаковку.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		99

Нехай фіксований відсоток прибутку від собівартості – 53,3 %. Тоді

$$Ц = 130,5 + 69,5 = 200 \text{ грн}$$

Таблиця 5.12. Калькуляція собівартості стартап-продукту

№ п/п	Етап розробки/елемент собівартості	Кількісний показник	Вартісний показник
1	Етап розробки ідеї -сировина, матеріали -амортизація -заробітна плата і нарахування (ЄСВ) -електроенергія, паливо -інше	7 нових апаратів 10 працівників	3163 грн 346 000 грн/рік 17 400 грн 300 грн
2	Етап ринкового дослідження -сировина, матеріали -амортизація -заробітна плата і нарахування (ЄСВ) -електроенергія, паливо -інше	Аналогічно попередньому етапу	6326 грн 346 000 грн/рік 17 400 грн 584 грн
3	Етап впровадження -сировина, матеріали -амортизація -заробітна плата і нарахування (ЄСВ) -електроенергія, паливо -інше	Аналогічно попередньому етапу, крім кількості працівників – 19	63 250 грн/міс 346 000 грн/рік 348 000 грн/міс 63 250 грн/міс
4	Етап виходу на планову потужність -сировина, матеріали -амортизація -заробітна плата і нарахування (ЄСВ) -електроенергія, паливо -інше	Аналогічно попередньому етапу	63 250 грн/міс 346 000 грн/рік 348 000 грн/міс 63 250 грн/міс

Таблиця 5.13. Забезпеченість проекту основними засобами

Місце ОЗ у технологічному процесі	Назва ОЗ	Повна початкова вартість ОЗ	Очікувальний постачальник	Джерело фінансування придбання
Виробничий процес	Приміщення	0 грн	Наявні у підприємства, на якому буде реалізовуватися стартап	Відсутні
Виробничий процес	Обладнання	1 730 000	Європа, Україна	Власні кошти
Виробничий процес	Інструменти	200 000	Україна	Власні кошти

Таблиця 5.14. Забезпеченість проекту оборотними засобами

Група ОбФ	Назва	Норма витрат на рік	Ціна грн./од	Очікуваний постачальник	Джерело фінансування
Сировина і матеріали	Сировина	548000 грн/рік	548000 грн/рік	Країни СНД, Європа	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності
	Матеріали	211000 грн/рік	211000 грн/рік	Країни СНД, Європа	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності
Паливо, електроенергія	Паливо:	300	33 за л	Україна	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності
	Електроенергія:	35715 кВт	1,68 за кВт	Україна	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності
Напівфабрикати, запасні частини	Напівфабрикати: відсутні				
	Запасні частини	300	27400 грн/рік	Країни СНД, Європа	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності

Таблиця 5.15. Забезпеченість проекту трудовими ресурсами

Категорія кадрів	Назва посади	Чисельність за списком на посаді	Кваліфікаційні вимоги	Плановий рівень заробітної плати	Джерело фінансування ФОП
Робочі основні	Апаратник	4	Професійна технічна або вища освіта за даним напрямком. Забезпечує роботу апаратів, ведення документації	18000	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності
Робочі допоміжні	Комплектувальники	1	Професійна технічна або вища освіта за даним напрямком. Забезпечує комплектацію готової продукції	18000	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності
	Робітники з обладнання	2	Професійна технічна або вища освіта за даним напрямком. Здійснює обслуговування обладнання в необхідних випадках.	15000	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності
Спеціалісти	Біотехнолог	4	Вища освіта за даним напрямком. Забезпечує контроль за виробничим процесом. Ведення документації.	20000	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності
Молодший персонал обслуговування	Лаборант	6	Повна вища освіта відповідного напрямку підготовки. Робота в лабораторії, контроль якості готового продукту, напівпродукту, сировини тощо. Робота з мікроорганізмами у лабораторії.	18000	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності

Керівники	Начальник зміни	2	Повна вища освіта відповідного напрямку підготовки. Контроль за виробничим процесом. Ведення документації.	20000	Власні кошти, прибуток, одержаний від попередньої діяльності
-----------	-----------------	---	--	-------	--

Таблиця 5.16. Джерела фінансування для підприємства, що працює, за місцем їх виникнення

Запозичені	Власні
1) бюджетні інвестиції, у т. ч.: - державний бюджет; - Фонд Чорнобиля; - місцеві бюджети; - гранти. 2) кредити фінансових установ - вітчизняних; - іноземних. 3) інші кошти, у т.ч.: - кошти громадян; - кошти громадських організацій; - іноземні інвестиції.	прибуток, одержаний від попередньої діяльності; - вкладення витрат на удосконалення у собівартість продукції; - збільшення собівартості нової продукції на вартість науково-дослідних і дослідно-конструкторських робіт; - формування на підприємстві фонду розвитку виробництва, науки і техніки шляхом відрахувань чітко обумовленого відсотку з доходу або прибутку підприємства протягом всього періоду функціонування; - амортизаційний фонд підприємства; - гранти

Таблиця 5.17. Види інвестицій

Фінансові	Матеріальні
Фінансові інвестиції; - Еквіваленти грошових коштів (строкові депозити з терміном виплати не більше 3 місяців, боргові папери, привілейовані акції, дебіторська заборгованість); - Облігації, акції, веселі; - Аванси, авансові внески; - Кредити банків (довгострокові і короткострокові); - Кредитні спілки	Інвестиційна нерухомість - Права користування природними ресурсами - Права користування майном - Права на об'єкти промислової власності - Авторське право - Технічні резерви - Безоплатно отримані оборотні активи
З власних джерел	
- Амортизація нематеріальних активів; - Дооцінка активів; - Податковий кредит; - Затримка зарплати; - Дохід від реалізації; - Торгова націнка; - Дохід від реалізації оборотних активів; - Штрафи;	
Для зацікавлених промислових інвесторів	
Інвестиції в асоційовані підприємства; - Інвестиції у дочірні підприємства; - Доходи від фінансових операцій (дивіденди, відсотки).	

Таблиця 5.18. Техніко економічні показники проекту

Показники	Одиниця виміру	Умовне позначення, формула розрахунку
1. Річний обсяг реалізації ідеї, технології, методики	Од.	$B = 53\,666$ упаковок/рік
2. Середньорічна чисельність персоналу за списком	Осіб	$\text{Ч}_{\text{сп}} = \text{Ч}_{\text{яв}} \times \text{К}_{\text{пер}}$ $\text{Ч}_{\text{сп}} = 19$ осіб
3. у тому числі	Осіб	
- основних		4
- допоміжних		4
- інженерно-технічного персоналу		11
4. Середньорічний виробіток робітника	Од/осбу	$\text{ППс.p.} = B / \text{Ч}_{\text{сп}}$ $\text{ППс.p.} = 2825$
5. Капіталовкладення у проект:	Грн	
- всього	Грн/од	$K = \text{ОФ} + \text{ОБК} = 8539000$ грн
- на одиницю продукції		159,1 грн/од
6. Повна собівартість	Грн	
- всього	Грн/од	$C = A + \text{ОБК} = 7005000$ грн
- на одиницю продукції		130,5 грн/од
7. Відносний прибуток	Грн/од	$\Pi = \text{Ц} - C$ $\Pi = 69,5$ грн/од
8. Рентабельність	%	$R = (\Pi / C) \times 100$ $R = 53,3\%$
9. Період повернення капіталовкладень	Років	$T_{\text{пов}} = K / \Pi$ $T_{\text{пов}} = 2,3$ роки
10. Фондовіддача виробничих фондів	Грн/грн.	$\text{ФВ} = (\text{Ц} \times B) / \text{ОФ}$ $\text{ФВ} = 5,6$
11. Фондоємкість	Грн/грн.	$\text{ФЄ} = 1 / \text{ФВ}$ $\text{ФЄ} = 0,18$
12. Продуктивність праці	Грн/особу	$\text{ПП} = \text{ВП} / (\text{Ч}_{\text{сп}} \times T)$ $\text{ПП} = 98$
13. Коефіцієнт економічної ефективності		$E = \Pi / K$ 0,44

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

Таблиця 5.19. Карта бізнес-процесів виконання стартап-проекту

Стадія реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Характеристики		
		Задіяні ресурси	Орієнтовна тривалість процесу	Верхня межа фінансових витрат
Розробка ідеї стартапу	Дослідження ринку, споживачів та конкурентів.	Комп'ютер, канцелярія, інтернет, спеціаліст з проектування виробництв	2 місяці	60000 грн
	Визначення основного напрямку та економічної доцільності.			
	Розробка технології			
Реалізація ідеї	Закупівля обладнання, інструментів	Обладнання, праця як ресурс	3 місяці	2000000 грн
	Пошук постачальників сировини, матеріалів тощо			
	Пошук персоналу			
Впровадження у виробництво	Організація виробничої лінії та складських приміщень	Обладнання, матеріали, сировина, працівники	1 місяць	200000грн
	Ведення виробничої документації			
	Обслуговування виробничої лінії			
	Затвердження графіку роботи			
Масова реалізація	Пошук аптек, в які буде постачатися готовий продукт	Працівники з пошуку ринків збуту, працівники у сфері реклами	1 місяць	100000
	Реклама продукту			

Таблиця 5.20. Системний аналіз бізнес-процесів стартапу

Функції	Елементи						
	Розробник	Бухгалтер	Менеджер з продажу	HR-менеджер	Біотехнологи	Робочі кадри	Начальники зміни
Розробка технології	+				+	+	
Дослідження ринку	+		+		+		
Пошук та взаємодія з інвесторами	+		+	+	+		
Пошук персоналу	+			+			
Розробка фінансового плану	+	+					
Забезпечення виробничого процесу					+	+	+
Реклама і зворотній зв'язок	+						+
Оформлення звітності	+	+	+				+
Забезпечення продажів	+		+				

5.7. Ризики стартап-проекту та методи управління ними

Таблиця 5.21. Ризики інноваційної розробки

Назва процесу/стадії реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Зовнішні ризики	Внутрішні ризики
Розробка ідеї стартапу	Дослідження ринку, споживачів та конкурентів. Визначення основного напрямку та економічної доцільності. Розробка технології	Споживачі не володіють інформацією стосовно дії пробіотичних препаратів.	Розробка технології – це дуже трудомісткий процес, можливі певні труднощі з врахуванням всіх нюансів технології.
Реалізація ідеї	Закупівля обладнання, інструментів Пошук постачальників сировини, матеріалів тощо Пошук персоналу	Можливість наявності помилок у розробленій технології. Важливість вкластися у заплановані витрати.	Пошук надійних постачальників. Важливість знайти хороших кваліфікованих працівників.
Впровадження у виробництво	Організація виробничої лінії та складських приміщень Ведення виробничої документації Обслуговування виробничої лінії Затвердження графіку роботи	Вихід з ладу складових виробничої лінії. Можливість допущення помилок персоналом.	Неоптимальна організація виробничої лінії.
Масова реалізація	Пошук аптек, в які буде постачатися готовий продукт Реклама продукту	Відсутність великих прибутків на початкових етапах. Проблема пошуку кваліфікованих кадрів, які будуть займатися просуванням продукту на ринку і рекламою.	Комерційні ризики, що викликані недопоставкою продукції, низькою якістю, невиконанням фінансових зобов'язань тощо Неправильна оцінка інформації. Відсутність зацікавленості споживача у товарі.

Таблиця 5.22. Ризики інноваційної розробки та ймовірність їх настання

Види ризиків	Назва ризику	Ймовірність настання	Вплив на очікуваний результат
Зовнішні ризики			
Культурно-соціальний, демографічний	Відсутність зацікавленості споживача у товарі	Середня	Високий
Товарний	Відсутність відповідних ресурсів, представлених на ринку	Низька	Середній
Науково-техічний	Вихід з ладу складових виробничої лінії	Середня	Високий
Ризик бізнес-подій	Відсутність наявності прибутку	Низька	Середній
Природно-екологічний	Негативний вплив на природу	Низька	Низький
Внутрішні ризики			
Селективний ризик	Неправильна оцінка інформації	Низька	Середній
Виробничий та організаційний	Збитки через некваліфікований персонал, невідповідність ресурсів	Висока	Середній
Організаційний	Неоптимальна організація виробничої лінії	Середня	Середній
Транспортний, організаційний	Комерційні ризики, що викликані недостатньою поставкою продукції, низькою якістю продукції тощо.	Середня	Середній

Таблиця 5.23. Матриця оцінки ризиків

За впливом ризиків на очікуваний результат		За ймовірністю настання ризиків		
Критерій ризику	Числове значення	Низька ймовірність	Середня ймовірність	Висока ймовірність
		1	2	3
Високий рівень впливу	3	3*	6* Відсутність зацікавленості споживача у товарі	9*
Середній рівень впливу	2	2* Відсутність відповідних ресурсів, представлених на ринку. Відсутність наявності прибутку. Неправильна оцінка інформації.	4* Неоптимальна організація виробничої лінії. Комерційні ризики, що викликані недостатньою поставкою продукції, низькою якістю продукції тощо.	6* Збитки через некваліфікований персонал, невідповідність ресурсів
Низький рівень впливу	1	1* Негативний вплив на природу.	2*	3*

Таблиця 5.24. План заходів з управління ризиками

Назва ризику	Назва методу управління ризиком	Відповідальні виконавці	Період виконання / застосування методу	Очікувані результати від впровадження методів управління
Відсутність зацікавленості споживача у товарі	Маркетингові стратегії	Менеджер з продажів	На етапі реалізації ідеї	Поширення інформації про продукт з метою отримання потенційних клієнтів
Вихід з ладу складових виробничої лінії	Стратегічне планування діяльності	Робітник з обладнання, начальник зміни	Етапи впровадження у виробництво і масової реалізації	Відновлення виробничого процесу
Збитки через некваліфікований персонал, невідповідність ресурсів	Зниження частоти збитку	Начальник зміни, HR-менеджер	Етапи впровадження у виробництво і масової реалізації	Зниження частоти збитків завдяки пошуку кваліфікованих кадрів, оптимізації роботи персоналу, пошуку надійних постачальників тощо
Неоптимальна організація виробничої лінії	Пошук консультантів, які оптимізують роботу виробничої лінії	Біотехнолог	Етап впровадження у виробництво	Створення оптимальної виробничої лінії
Комерційні ризики	Створення резервного фонду	Директор компанії, бухгалтер	Етап масової реалізації	Покриття збитків з відповідного фонду

ВИСНОВКИ

1. Вдосконалено технологію виробництва пробіотичної дієтичної добавки Лактіале Уро та спроектовано відповідне виробництво, що теоретично може бути розміщене на базі АТ «Фармак».
2. Запропоновано вдосконалену технологічну схему виробництва пробіотичного препарату Лактіале Уро у формі капсул. В даній технологічній схемі було описано всі допоміжні роботи, а також наведено опис основного технологічного процесу, стадії маркування, пакування, відвантаження і знешкодження та переробки відходів. На основі розробленої технологічної схеми було створено апаратурну схему виробництва, що представлена на кресленні формату А1.
3. В ході розробки даної технології було підібрано необхідні штами з Української колекції мікроорганізмів (*Lactobacillus acidophilus* В-2706 та *Lactobacillus plantarum* В-2690), що значно зменшить собівартість продукту.
4. Також було проаналізовано наявні дослідження минулих років та запропоновано універсальне середовище для ліофільного висушування мікроорганізмів (співвідношення компонентів у вихідній бактеріальній суспензії повинне бути наступним: бактеріальна суспензія – 9 частин, сахароза+желатин – 2 частини, молоко – 2 частини). Дане середовище є придатним для сублімаційної сушки різних штамів мікроорганізмів, що також значно спростить технологічний процес виготовлення різних пробіотичних препаратів.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Герасимчук А.С.			ВИСНОВКИ	Літ.	Арк.	Акрушів
Конс.							112	123
Реценз.						НТУУ «КПІ ім. І. Сікорського», ФБТ		
Керівник		Тітова Л.О.						
Затверд.								

5. Спроектовано цех з виготовлення пробіотичних препаратів, схема якого наведена на кресленні формату А1. При проектуванні було враховано існуючі будівельні норми, які було наведено у відповідному розділі.
6. Розроблено стартап-проект, у якому враховуються всі ризики даного проектного рішення, описано типового споживача даного продукту, а також наведено ряд економічних розрахунків. Зокрема було розраховано, що собівартість даного продукту становить 130,5 грн. При цьому річний обсяг виробництва продукту становить 53 666 упаковок/рік.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		113

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Закон України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1998, № 19.
2. Наказ МОЗ України від 19.12.2013 №1114 «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок»
3. ГОСТ 2874-82. Вода питьевая. Гигиенические требования и контроль за качеством. - Взамен ГОСТ 2874-73; введ. 18.10.82 № 3989. Москва: Изд-во стандартов, 1982. – 6 с.
4. ГОСУДАРСТВЕННЫЕ САНИТАРНЫЕ НОРМЫ И ПРАВИЛА «Гигиенические требования к воде питьевой, предназначенной для потребления человеком» (ГСанПиН 2.2.4-171-10)
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4—. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2011. — 540 с.
6. ДСТУ ISO 14644-1:2009 Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря (ISO 14644-1:1999, IDT) – Наказ від 29.12.2009 року № 479 "Про затвердження національних стандартів України та скасування чинності нормативних документів" – 14644-1:2009.
7. Державний стандарт України. ДСТУ 3803-98 «Біотехнологія. Терміни і визначення», видання офіційне. - К.: ДЕРЖАСТАНДАРТ УКРАЇНИ, 1999 р.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ					
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ			Літ.	Арк.	Акрушів
Розроб.		Герасимчук А.С.								
Конс.									114	123
Реценз.								НТУУ «КПІ ім. І. Сікорського», ФБТ		
Керівник		Тітова Л.О.								
Затверд.										

8. Державний стандарт України. ДСТУ 2424-94 «Промислова мікробіологія. Терміни та визначення», видання офіційне. - К.: ДЕРЖАСТАНДАРТ УКРАЇНИ, 1994 р.
9. ДЕРЖАВНІ САНІТАРНІ ПРАВИЛА ТА НОРМИ, ГІГІЄНІЧНІ НОРМАТИВИ. ДСП 9.9.5.-080-02 «Правила влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю» - К.: МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ, 2005 р.
10. ДЕРЖАВНІ САНІТАРНІ ПРАВИЛА ТА НОРМИ, ГІГІЄНІЧНІ НОРМАТИВИ. ДСП-201-97 «Державні санітарні правила охорони атмосферного повітря населених місць (від забруднення хімічними та біологічними речовинами)» - К.: МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ, 1997 р.
11. ДЕРЖАВНІ САНІТАРНІ ПРАВИЛА ТА НОРМИ, ГІГІЄНІЧНІ НОРМАТИВИ. ДСН 3.3.6.042-99 «Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень» - К.: МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ, 1999 р.
12. ДБН В.2.2-28:2010 «Будинки адміністративного та побутового призначення» - К.: ДЕРЖАВНІ БУДІВЕЛЬНІ НОРМИ УКРАЇНИ, 2010 р.
13. СНиП 2.09.03-85 «Споруди промислових підприємств. Зміна № 1 (національна)» - Х.: Харківський «ПромбудНДІпроект», 2004 р.
14. СНиП 2.09.02-85 «Виробничі будівлі. Зі змінами» - М.: ЦНДІпромбудов, 1985 р.
15. СНиП 2.11.01-85 «Складські будівлі» - М.: ЦНДІпромбудов, 1985 р.
16. Міждержавний стандарт. ГОСТ 12.0.003-74 «Небезпечні та шкідливі виробничі фактори. Класифікація» - Державний комітет СРСР зі стандартів, 1974 р.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						115
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

17. Державний Стандарт України. ДСТУ 7748:2015 «Безпека праці. Біологічна безпека. Загальні вимоги» - Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів, 2015 р.
18. Державний Стандарт України. ДСТУ 7237:2011. «Система стандартів безпеки праці. Електробезпека. Загальні вимоги та номенклатура видів захисту» - Держспоживстандарт України, 2011 р.
19. Міждержавний стандарт. ГОСТ 27.001-95 «Система стандартів Надійність в техніці. Основні положення» - МТК 119 «Надійність в техніці», 1995 р.
20. Державний Стандарт України. ДСТУ-Н Б В.2.3-21:2008 «Магістральні трубопроводи. Настанова. Визначення залишкової міцності магістральних трубопроводів з дефектами» - Інститут електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України, 2008 р.
21. Міждержавний стандарт. ГОСТ 12.1.005-88 «Загальні санітарно-гігієнічні вимоги до повітря робочої зони» - Міністерство охорони здоров'я СРСР, 1988 р.
22. Державні Санітарні Правила і Норми. ДСанПіН «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу» - Міністерство охорони здоров'я, 2014 р.
23. Державні Будівельні Норми. ДБН В.2.5-56:2014 «Системи протипожежного захисту» - ВГО «Український союз пожежної та техногенної безпеки», 2014 р.
24. Державні Будівельні Норми. ДБН В.1.2-7-2008 «Система забезпечення надійності та безпеки будівельних об'єктів. Основні вимоги до будівель і споруд. Пожежна безпека» - ДП «Державний науково-дослідний інститут будівельних конструкцій» (НДІБК), 2008 р.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						116
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

25. Державний Стандарт України. ДСТУ 2272:2006. «Пожежна безпека. Терміни та визначення основних понять» - Український науково-дослідний інститут пожежної безпеки (УкрНДІПБ) МНС України, 2006 р.
26. Державний Стандарт України. ДСТУ 3855-99 «Пожежна безпека. Визначення пожежної небезпеки матеріалів та конструкцій. Терміни та визначення» - Український науково-дослідний інститут пожежної безпеки (УкрНДІПБ) МНС України, 1999 р.
27. Державний Стандарт України. ДСТУ 8829:2019 «Пожежовибухонебезпечність речовин і матеріалів. Номенклатура показників і методи їхнього визначення. Класифікація»
28. - Технічний комітет «Пожежна безпека та протипожежна техніка» (ТК 25), 2019 р.
29. Laupland, K. B., Ross, T., Pitout, J. D., Church, D. L. & Gregson, D. B. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. Infection 35, 150–153 (2007).
30. Néha Sihra, Anna Goodman, Rhana Zakri, Arun Sahai & Sachin Malde. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. Nature Reviews Urology volume 15, p. 750–776 (2018).
31. Akkerman, A. E., Kuyvenhoven, M. M., Verheij, T. J. & van Dijk, L. Antibiotics in Dutch general practice: nationwide electronic GP database and national reimbursement rates. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 17, 378–383 (2008).
32. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC/EMA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react (ECDC, 2009).
33. Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. Clinical Nutrition 2010;29:701-25.
34. Kaur IP, Chopra K, Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. Eur J Pharm Sci 2002;15:1-9.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						117
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

35. Лактіалє Уро [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://farmak.ua/drugs/laktial%D1%94-uro/>
36. Продукція ТОВ «ФЗ Біофарма» [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://biopharma.com.ua/preparati/>
37. Напрямки заводу «Ензим» [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://enzim.biz/index.php?lng=ua#napryamki>
38. Gupta V., Nag D., Garg P. Recurrent urinary tract infections in women: how promising is the use of probiotics? Indian. J. Med. Microbiol. 2017; 35 (3): 347-354.
39. Герасимова Т.В., Гопчук Е.Н. Пробиотик с уроантисептическим действием в терапии заболеваний органов малого таза. Здоровье женщины. 2013; 82 (6): 116-120.
40. Производственная структура предприятия. Формы внутризаводской специализации производства [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://de.ifmo.ru/bk_netra/page.php?index=105&tutindex=3.
41. Багреев М. Производство медицинских изделий в Украине [Електронний ресурс] / М. Багреев, О. Пушенко. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.apteka.ua/article/330788>.
42. Фармацевтический инжиниринг. Чистые помещения. Глава 2. Воздухо- и водоподготовка для фармпроизводств, организованных по GMP // Издательский Дом «Медицинский Бизнес». – 2016. – 41 – 55 С.
43. Установки водоподготовки для получения воды для медицинских целей [Електронний ресурс]. – 2011. – Режим доступу до ресурсу: http://www.mediana-filter.com.ua/vodopodgotovka_medicine.html.
44. Закон України «Про охорону навколишнього природного середовища» // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1991, № 41, ст. 546.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		118

45. Дієтична добавка «Лактіале Уро». Інструкція до застосування [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://farmak.ua/drugs/laktial%D1%94-uro/>
46. Долинов К.Е. Основы технологии сухих биопрепаратов/К.Е. Долинов. – Москва: Медицина, 1969. – 230 с.
47. Нежута А.А. Теоретические и практические основы технологии сублимационного высушивания биопрепаратов / А.А. Нежута, Э.Ф. Токарик, А.Я. Самуйленко и др. – Курск, 2002. – 211 с.
48. Герна Р. Хранение микроорганизмов // Методы общей бактериологии / Под ред. Ф. Герхардта и др. Москва. 1983. Т. 1. – 210 с.
49. Белоус А.М., Цветков И.В. Научные основы сублимационного консервирования. Киев: Наукова думка, 1985. – 345 с.
50. Гривс Р. Теоретические основы процесса высушивания путём сублимации в вакууме // Применение замораживания-высушивания в биологии / Под ред. Р. Харриса. Москва. 1956. – 432 с.
51. Колесов С.Г. Высушивание микроорганизмов и биопрепаратов. М.: Сельхозгиз, 1952. – 272 с.
52. Никитин Е.Е., Звягин И.В. Замораживание и высушивание биологических препаратов. М.: Колос, 1979. – 337 с.
53. Аркадьева З.А. Факторы, влияющие на жизнеспособность и свойства микроорганизмов при различных способах хранения // Биологические науки. 1983. № 4., С. 93–95.
54. Беккер М.Е. Обезвоживание микробной массы. Рига: Зинатне, 1967. – 234 с.
55. Емцева Т.В., Лаврова Л.Н., Константинова Н.Д. Влияние условий предварительного культивирования бактерий на их устойчивость и структуру клетки при замораживании и лиофилизации // Микробиология., 1991., Т. 60. Вып. 5 ., С.879–881.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		119

56. Фрай Р. Консервирование бактерий // Применение замораживания-высушивания в биологии / Под ред. Р. Харриса. Москва. 1956. – 432 с.
57. Степанова О.Л., Лифанова Н.И. Получение сухой сорбированной паратифозной В вакцины и её свойства // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1965. № 7., С. 48–52.
58. Карасевич Э.К., Платонов А.В., Волкова Н.Т. и др. Хранение в высушенном состоянии смешанной культуры пропионовокислых и ацидофильных бактерий при разных температурных режимах // Микробиология. 1985. Т. 54. Вып. 3., С. 446–449.
59. Бланков Б.И., Клебанов Д.Я. Применение лиофилизации в микробиологии. Москва. 1961. – 262 с.
60. Kusay R.G.P. Maintenance of Microorganisms // Process. Biochem. 1972. V. 7. № 7., P. 24–26.
61. Несчисляев В.А., Орлова Е.В., Бахтин И.А. Универсальная защитная среда для лиофилизации пробиотических препаратов. // Казанский медицинский журнал, 2010 г., том 91, № 1, С. 122-124.
62. Куплетская М.Б. Результат хранения лиофилизированных культур микроорганизмов в течение 25 лет // Микробиология. 1988. Т. 57. Вып. 4., С. 488.
63. Каталог культур УКМ [Электронный ресурс]. – 2014. – Режим доступа до ресурсу: http://ucm.org.ua/?page_id=14
64. Nazia Anjum, Shabana Maqsood, Tariq Masud, Asif Ahmad, Asma Sohail, Abdul Momin. *Lactobacillus acidophilus*: characterization of the species and application in food production. Crit Rev Food Sci Nutr. 2014;54(9):1241-51

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		120

65. Иркитова А.Н. Морфолого-культуральные свойства коллекционных штаммов *Lactobacillus acidophilus*, перспективных для включения в состав пробиотических кисломолочных продуктов. / Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК - продукты здорового питания, № 1, 2014.
66. José María Landete, Héctor Rodríguez, José Antonio Curiel, Blancade las Rivas, Félix Lópezde Felipe, RosarioMuñoz. Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention. Academic Press, 2010 – 1520 p.
67. Яруллина Д.Р., Фахруллин Р.Ф. Бактерии рода *Lactobacillus*: общая характеристика и методы работы с ними (Учебно-методическое пособие) // Казань: КФУ, 2014. - 51 с.
68. Т.В. Соляник М.А. Гласкович. Гл. 7. Технически важная микрофлора молока // Микробиология молока и молочных продуктов: курс лекций. — 2014. — С. 36.
69. Nazia Anjum, Shabana Maqsood, Tariq Masud, Asif Ahmad, Asma Sohail, Abdul Momin. *Lactobacillus acidophilus*: characterization of the species and application in food production / Crit Rev Food Sci Nutr 2014;54(9):1241-51.
70. Kandler, O.; Waiss, N. In Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Vol. 2; Garrity, G.M. Ed., Williams, J.G. and Wilkins Co.: Baltimore, Md. 1986, pp. 1209–1234.
71. Nazia Anjum, Shabana Maqsood, Tariq Masud, Asif Ahmad, Abdul Momin. *Lactobacillus plantarum*: Characterization of the Species and Application in Food Production / Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2013, pp. 205–229.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		121

72. И.М. Грачева. Биотехнология биологически активных веществ. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений./ Под редакцией д. б. н., проф. М. Грачевой и д.т.н., проф. Ивановой. — М., Издательство НПО «Элевар», 2006. — 453 с.. 2006.
73. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – Київ: МОЗ України, 2015 – 336 с.
74. Егоров А.М. Теория и практика иммуноферментного анализа. / А.М. Егоров, А.П. Осипов, Б.Б. Дзантиев, Е.М. Гаврилова — М.: Высш. Шк., 1991 — 228 с.: ил.
75. СТЕРИЛИЗАЦИЯ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД И АППАРАТУРЫ [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://students-library.com/ua/library/read/30211-sterilizacia-pitatelnyh-sred-i-apparatury>
76. Старовойтова С.О., Скроцька О.І., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технологія пробіотиків. — К.: НУХТ, 2012. — 318 с.
77. Краснопольский Ю. М. Фармацевтическая биотехнология. Технология производства иммунобиологических препаратов : учеб. пособие / Ю. М. Краснопольский, М. И. Борщевская ; Нац. техн. ун-т "Харьков. политехн. ин-т". – Харьков : НТУ "ХПИ", 2009. – 352 с.
78. Продукти компанії Kangke [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <http://www.kangke.cn/english/moban9.html>
79. Ферментация и технология ферментов: Пер с англ. / Уонг Д., Кооней Ч., Демайн А и др. – М.: Легкая и пищевая пром-ть, 1983. – 336 с.
80. Грачева И. М., Кривова А.Ю. Технология ферментных препаратов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во “Элевар”, 2000. – 512 с.
81. НАЦІОНАЛЬНИЙ СТАНДАРТ УКРАЇНИ БУДІВЛІ ПІДПРИЄМСТВ Параметри (ГОСТ 23838-89, MOD) ДСТУ Б В.2.2-29:2011.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		122

82. Отопление, вентиляция и кондиционирование (ОВиК) [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://innovation-group.ua/ru/about/why_in_group/solution/hvac_of_clean_rooms/Heating_ventilation_and_air_conditioning.
83. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – Київ: МОЗ України, 2015 – 336 с.
84. Державні будівельні норми України «Опалення, вентиляція та кондиціонування» ДБН В.2.5-67:2013.
85. НАЦІОНАЛЬНИЙ СТАНДАРТ УКРАЇНИ БУДІВЛІ ПІДПРИЄМСТВ Параметри (ГОСТ 23838-89, MOD) ДСТУ Б В.2.2-29:2011.
86. СОП 06.00.04 «Порядок підготовки повітря для чистих приміщень».
87. СН 245-71 «Санітарні норми проектування промислових підприємств», «Правила безпеки для виробництв мікробіологічної промисловості».
88. ДБН В.2.5-28-2006. Природне і штучне освітлення.
89. Економічна частина магістерської дисертації: розроблення стартап-проекту: [Електронний ресурс]: навч. посіб. для студ. спеціальності 151 «Автоматизація та комп'ютерно-інтегровані технології» та спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія» / О.А. Підлісна, Ю.В. Тюленєва ; КПІ ім. Ігоря Сікорського. – Електронні текстові дані (1 файл: 0,2 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2019. – 32 с.

					МД 162. БТ-5105. 00.00 ПЗ	Арк.
						123
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		