

НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»
Факультет біотехнології і біотехніки
Кафедра промислової біотехнології та біофармації

«На правах рукопису»
УДК 577.112

До захисту допущено
Завідувач кафедри
Валентина ПОЛІЩУК
(підпис) (ініціали, прізвище)
« » грудня 2025 р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра
за освітньо-професійною програмою «Біотехнології»
зі спеціальності 162 – Біотехнології та біоінженерія

на тему «Виробництво гіалуронової кислоти для медичного застосування»

Виконала:

студентка II курсу, групи БТ-41мп
Пацина Катерина Олександрівна _____

Науковий керівник:

Старший викладач каф. промислової біотехнології та біофармації, PhD,
Громнадська М.О. _____

Консультант з апаратурної схеми виробництва:

ст. викл. каф. біотехніки та інженерії, к.т.н.
Фесенко Сергій Вікторович _____

Консультант з старт-апу:

доц. каф. економіки та підприємництва, к.е.н., доц.
Погребняк Анна Юріївна _____

Рецензент:

Доц. каф. екології та технології рослинних полімерів, д.т.н.,
Трус Інна Миколаївна _____

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

Київ – 2025

**Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Факультет біотехнології і біотехніки**

Кафедра промислової біотехнології та біофармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 162 – Біотехнології та біоінженерія

Освітньо-професійна програма Біотехнології

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри промислової
біотехнології та біофармації

Валентина ПОЛІЩУК

(підпис)

(ініціали, прізвище)

«01» вересня 2025 р.

ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію студентки

Пацині Катерині Олександрівні

1. Тема дисертації Виробництво гіалуронової кислоти для медичного застосування

науковий керівник дисертації Громнадська Марина Олександрівна
старший викладач, PhD

затверджені наказом по університету від « 28 » жовтня 2025 р. № 4671-с

2. Термін подання студенткою дисертації « 15 » грудня 2025 р.

3. Об'єкт дослідження технологія виробництва гіалуронової кислоти для медичного застосування

4. Вихідні дані призначення продукту – субстанція гіалуронової кислоти; форма випуску – порошок, по 20 г у флаконах; потужність виробництва – 120 кг/рік; препарат повинен відповідати ДФУ

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;

економічна частина

розробити стартап проєкт виробництва гіалуронової кислоти для медичного застосування

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	Фесенко С. В., ст. викл.		
Стартап	Погребняк А. Ю. доц.		

9. Дата видачі завдання 01 вересня 2025 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	01.09.25 -15.09.25	
2	Техніко-економічне обґрунтування	16.09.25-21.09.25	
3	Технологічна частина	22.09.25-10.10.25	
4	Розробка технологічної та апаратурної схем	11.10.25-25.10.25	
5	Будівельна частина	25.10.25-01.11.25	
6	Розробка будівельної схеми	01.11.25-08.11.25	
7	Розробка стартап-проєкту	09.11.25-23.11.25	
8	Формування висновків	24.11.25-01.12.25	
9	Оформлення магістерської дисертації	02.12.25-10.12.25	
10	Перевірка на плагіат готової дисертації	11.12.2025	
11	Подання готової дисертації	15.12.2025	

Студент/-ка _____

Катерина ПАЩИНА

Науковий керівник _____

Марина ГРОМНАДСЬКА

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка магістерської дисертації містить 123 с., 4 рис., 28 табл., 67 посилань.

Магістерська дисертація присвячена вдосконаленню технології виробництва гіалуронової кислоти, яка застосовується для медичних цілей. Готовий продукт – субстанція у формі порошку у флаконах. По 20 г у флаконі

У якості продуцента гіалуронової кислоти обрано штам *Streptococcus zooepidemicus* SZ07. Враховуючи фізіологічні особливості продуценту, запропоновано оптимальний склад поживного середовища для культивування на основі глюкози та дріжджового екстракту.

У проєкті представлено технологічну та апаратурну схеми виробництва гіалуронової кислоти з урахуванням вимог до кінцевої продукції. Технологія виробництва продукту відповідає санітарно-гігієнічним, екологічним нормам і вимогам GMP.

ГІАЛУРОНОВА КИСЛОТА, *STREPTOCOCCUS ZOOEPIDEMICUS* SZ07,
БІОСИНТЕЗ, ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА, УЛЬТРАФІЛЬТРАЦІЯ

					МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум	Підпис	Дата	РЕФЕРАТ	Стадія	Арк	Аркушів
Розроб.		Пащина К.О				Д	4	122
Конс.								
Керівн.		Грамнадська М. О.				КПІ ім. Ізгоря Сікарського, ФБТ		

ABSTRACT

The explanatory note of the master's thesis comprises 123 pages, 4 figures, 28 tables, 67 references.

The master's thesis is devoted to improving the technology for the production of hyaluronic acid used for medical purposes. The finished product is a substance in powder form packaged in vials, 20 g per vial.

The strain *Streptococcus zooepidemicus* SZ07 was selected as the producer of hyaluronic acid. Taking into account the physiological characteristics of the producer, an optimal composition of the culture medium based on glucose and yeast extract was proposed.

The project presents the technological and equipment flow diagrams for the production of hyaluronic acid, taking into account the requirements for the final product. The production technology complies with sanitary-hygienic and environmental standards, as well as GMP requirements.

HYALURONIC ACID, *STREPTOCOCCUS ZOOEPIDEMICUS* SZ07,
BIOSYNTHESIS, PROCESS FLOW DIAGRAM, ULTRAFILTRATION

					МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум	Підпис	Дата	ABSTRACT	Стадія	Арк	Аркушів
Розроб.		Пащина К.О				Д	5	122
Конс.						КПІ ім. Ізгоря Сікорського, ФБТ		
Керівн.		Грамнадська М. О.						

ЗМІСТ

ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИНУ, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ	10
РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ.....	13
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	19
3.1 Склад підприємства та режим його роботи	19
3.2 Характеристика кінцевої продукції виробництва	20
3.3 Обґрунтування технологічної схеми виробництва.....	22
3.4 Характеристика біологічного агенту	24
3.5 Характеристика сировини та матеріалів	26
3.6 Опис стадій технологічного процесу.....	33
3.7 Матеріальний баланс	51
3.8 Контроль виробництва	56
3.10 Стандартизація і фасування продукції	70
РОЗДІЛ 4 АПАРАТУРНА СХЕМА ВИРОБНИЦТВА	72
РОЗДІЛ 5- БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА	79
5.1 Архітектурно-планувальні рішення.....	79
5.2 Теплопостачання.....	80
5.3 Вентиляція	81
5.4 Водопостачання	82
5.5 Каналізація.....	82
5.6 Енергопостачання	83
РОЗДІЛ 6 СТАРТАП-ПРОЄКТ	84
6.1 Резюме сирартап-проекту	84
6.2 Аналіз зовнішнього та внутрішнього середовища стартапу	87
6.3. Визначення ключових факторів успіху проекту	93

					<i>МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ</i>			
<i>Зм.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>	<i>Пащина К.О</i>				<i>ЗМІСТ</i>	<i>Стадія</i>	<i>Арк</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Конс.</i>						<i>Д</i>	<i>6</i>	<i>122</i>
<i>Керівн.</i>	<i>Грамнадська М. О.</i>				<i>КПІ ім. Ізгоря Сікорського, ФБТ</i>			

6.4. Ціна інноваційної пропозиції на ринку	98
6.5. Концепція бізнес-моделі проекту та карта бізнес-процесів реалізації проекту	105
6.6. Ризики стартап-проекту та методи управління ними	109
ВИСНОВКИ.....	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	117

					<i>МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ</i>	Арк.
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата		7

ВСТУП

Гіалуронова кислота – це природний високомолекулярний біополімер, який належить до класу глікозаміногліканів і відіграє важливу роль у підтриманні структурної цілісності та зволоженості тканин живих організмів. Завдяки своїй біосумісності, біодеградованості та фізико-хімічним властивостям, гіалуронова кислота широко застосовується у медицині, фармації та косметології. Застосування гіалуронової кислоти різноманітне, наприклад, для корекції зморшок, контурування тіла та як маркер у діагностиці пухлин. Гіалуронова кислота також може використовуватися для поповнення суглобової рідини, в хірургії ока, регенерації хірургічних ран та як засіб для доставки ліків для різних шляхів введення [1]

Молекула гіалуронової кислоти має безліч ділянок, які можуть зв'язуватися з іншими речовинами, зокрема з водою. Саме завдяки цій властивості дана сполука є основним компонентом зволожуючих засобів. Також завдяки розміру молекули та її розгалуженості гіалуронова кислота застосовується у ранозагоювальних препаратах [2].

Сучасне промислове виробництво гіалуронової кислоти базується переважно на мікробіологічному синтезі з використанням штамів бактерій *Streptococcus zooepidemicus* або генетично модифікованих мікроорганізмів, здатних продукувати гіалуронову кислоту у контрольованих умовах ферментації. Отриману біополімерну речовину піддають багатоступеневому очищенню, осадженню, діалізу та сушінню, щоб забезпечити високу чистоту й безпеку продукту для медичного застосування.

					МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ		
Зм.	Арк.	№ докум	Підпис	Дата			
Розроб.		Пащина К.О				Стадія	Арк
Конс.						Д	8
							122
Керівн.		Грамнадська М. О.			ВСТУП	КПІ ім. Ізгоря Сікорського, ФБТ	

Протягом останнього десятиліття стрімко зростає кількість досліджень гіалуронової кислоти та попит на препарати, виготовлені на її основі. З цієї причини ринок гіалуронової кислоти розширюється.

Метою даної роботи є удосконалення технології виробництва гіалуронової кислоти.

Для виконання заданої мети поставлено такі задачі:

1. Обрати штам продуценту *Streptococcus zooepidemicus* для отримання максимального виходу гіалуронової кислоти.
2. Обґрунтувати вибір рішень технологічного процесу.
3. Скласти технологічну та апаратурну схеми виробництва гіалуронової кислоти.
4. Навести будівельну схему виробництва гіалуронової кислоти.
5. Розробити стартап-проект виробництва гіалуронової кислоти.

									Арк.
									9
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ				

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

Виробництво готового продукту – гіалуронат натрію (Sodium hyaluronate відповідно до Європейської фармакопеї, S1954 [3]) повинно здійснюватися відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP) та національних регуляторних норм, розроблених на основі міжнародних стандартів ЄС та ВООЗ. Основним нормативним документом в Україні є Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [4], яка регламентує всі етапи отримання, очищення, контролю якості та фасування біотехнологічних препаратів.

Промисловий випуск препаратів гіалуронової кислоти дозволяється за наявності чинного пакета документів, що регулює виробництво біотехнологічних та фармацевтичних продуктів. До нього входять:

1. ДСТУ EN ISO 13485:2018 Медичні вироби. Система управління якістю. Вимоги до регулювання
2. ДСТУ EN ISO 14971:2022 Вироби медичні. Настанови щодо управління ризиком щодо медичних виробів
3. ДСТУ 3627:2005 Вироби медичні. Розроблення і ставлення на виробництво. Основні положення
4. ДСТУ EN 1041:2019 Вироби медичні. Інформація, яку надає виробник
5. ДСТУ ISO 9001:2015 Системи управління якістю. Вимоги
6. ДСТУ ISO 14644-1:2009 Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря

МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ

Зм.	Арк.	№ докум	Підпис	Дата				
Розроб.		Пащина К.О			РОЗДІЛ 1. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИНУ, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ	Стадія	Арк	Аркушів
Конс.						Д	10	122
Керівн.		Грамнадська М. О.				КПІ ім. Ізгоря Сікарського, ФБТ		

повітря, правила зонування технологічних ділянок, вимоги до перепаду тисків, швидкості повітрообміну та фільтрації повітря через HEPA-фільтри. Відповідно до цих вимог приміщення поділяються на класи А, В, С і D залежно від критичності операцій, що в них проводяться, рівня ризику мікробного забруднення продукції та необхідного ступеня стерильності виробничого процесу [7].

					<i>МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ</i>	<i>Арк.</i>
<i>ЗМН</i>	<i>АРК</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		12

РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОДУКЦІЮ

Аналіз ринку гіалуронової кислоти

Світовий ринок гіалуронової кислоти у 2024 році оцінювався в 10,73 млрд доларів США і, за прогнозами, досягне 16,7 млрд доларів США до 2030 року, зі середньорічним темпом зростання 7,81% у період з 2025 по 2030 рік [8]. Основними факторами зростання є підвищений попит на засоби проти старіння, косметичні продукти для зволоження шкіри, а також застосування гіалуронової кислоти у лікуванні ран та захворювань суглобів.

Попит на косметичні засоби та засоби проти старіння стимулює зростання ринку гіалуронової кислоти, а дермальні філери, включаючи зшиті та наноінкапсульовані форми, набувають популярності серед молоді завдяки ефективності у зволоженні шкіри та корекції зморшок. Гіалуронова кислота для медичного застосування використовується у лікуванні остеоартриту, використовується як в'язкопружний агент в офтальмології, а також для загоєння ран та в тканинній інженерії. Гіалуронова кислота діє як амортизатор у суглобах, зволожує тканини та прискорює відновлення при хронічних ранах і опіках.

Нижче наведено провідні компанії на ринку гіалуронової кислоти . Ці компанії разом займають найбільшу частку ринку та диктують тенденції галузі:

- Allergan (Ірландія)
- Sanofi (Франція)
- Genzyme Corporation (США)
- Salix Pharmaceuticals (США)
- F. Hoffmann-La Roche Ag (Швейцарія)

					<i>МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ</i>			
<i>Зм.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>		<i>Пащина К.О</i>			<i>РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОДУКЦІЮ</i>	<i>Стадія</i>	<i>Арк</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Конс.</i>						<i>Д</i>	<i>13</i>	<i>122</i>
<i>Керівн.</i>		<i>Грамнадська М. О.</i>				<i>КПІ ім. Ізгоря Сікорського, ФБТ</i>		

Крім того, саме місто Черкаси та прилеглі населені пункти мають добре розвинене транспортне сполучення, що забезпечує зручний доступ працівників до місця роботи. Завдяки компактності міста час у дорозі до будь-якого його району є порівняно невеликим, тому персоналу не потрібно обирати житло поблизу підприємства – вони можуть комфортно добиратися з будь-якої частини Черкас або навколишніх сіл. Це створює сприятливі умови для формування стабільного кадрового складу та зменшує логістичні труднощі для працівників.

					<i>МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ</i>	<i>Арк.</i>
<i>ЗМН</i>	<i>АРК</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		<i>18</i>

РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1 Склад підприємства та режим його роботи

Підприємство орієнтоване на випуск гіалуронової кислоти для подальшого застосування для медичних цілей. Виробництво орієнтоване на отримання біополімеру високої чистоти, який відповідає вимогам GMP, «Державної фармакопеї України», а також міжнародному стандарту «ДСТУ ISO 9001:2015 Системи управління якістю». Відповідність цим вимогам щорічно підтверджується шляхом проведення внутрішнього аудиту [14].

Для успішної реалізації підприємства, воно повинно мати наступні приміщення: приміщення для підготовки води, приміщення для підготовки поживного середовища, приміщення для миття посуду, стерилізаційну кімнату, приміщення для біосинтезу, приміщення для очистки та сушіння продукту, приміщення для пакування, складські приміщення (одне для зберігання вхідної сировини та матеріалів, інше – для зберігання готової продукції), роздягальня для персоналу, кімната прийому їжі, підсобні приміщення, а також лабораторії. Мікробіологічна лабораторія – для контролю вмісту бактеріальних ендотоксинів у кінцевому продукті та його стерильність, а також для контролю біомаси в процесі культивування мікроорганізмів та перевірки всіх приміщень і обладнання на відповідність вимогам. Фізико-хімічна лабораторія – для контролю фізико-хімічних показників продукту на всіх стадіях його виробництва [15].

Виробництво гіалуронової кислоти є безперервним процесом, що вимагає постійного контролю параметрів ферментації, тиску, температури та стерильності. З огляду на це підприємство працює у цілодобовому режимі з двома змінними по 12 годин.

					<i>МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ</i>				
<i>Зм.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>					
<i>Розроб.</i>		<i>Пащина К.О</i>				<i>Стадія</i>	<i>Арк</i>	<i>Аркушів</i>	
<i>Конс.</i>						<i>Д</i>	<i>19</i>	<i>122</i>	
<i>Керівн.</i>		<i>Грамнадська М. О.</i>			<i>РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА</i>			<i>КПІ ім. Ізгоря Сікорського, ФБТ</i>	

Основні фізико-хімічні властивості

Зовнішній вигляд: білий або білуватий аморфний порошок (допускається наявність легкого кремового відтінку), без запаху. рН становить від 5,5 до 7,5. Добре розчинний у воді, при розчиненні утворює прозорий безбарвний розчин [18]. У водному розчині гіалуронова кислота утворює розгалужену систему водневих зв'язків як внутрішньомолекулярних, так і міжмолекулярних. Завдяки цим зв'язкам, а також гідрофобним взаємодіям, що виникають через гідрофобні ділянки ГК, полімер формує самоагрегати та, точніше, фізично зшити систему. Ці внутрішньо- та міжланцюгові взаємодії слабкі й зумовлюють утворення тимчасової сітчастої структури, тобто оборотного гелю. Саме вони є основою тиксотропних і самовідновлювальних властивостей: при зсувному навантаженні відбувається оборотна деструкція тимчасової полімерної мережі, а після його припинення гель здатний самостійно перебудовуватися та відновлювати початкову в'язкість [19].

Гіалуронова кислота — це лінійний поліаніонний біополісахарид, що належить до класу глікозаміногліканів. Вона складається з повторюваних дисахаридних ланок, утворених N-ацетил-D-глюкозаміном та D-глюкуроною кислотою, з'єднаних β -1,4-глікозидним зв'язком, тоді як дисахариди між собою з'єднані β -1,3-глікозидними зв'язками (рис 1.1) [20]. Молекулярна маса становить 500 000–730 000 дальтон. Вміст гіалуронату натрію не менше 92% [20].

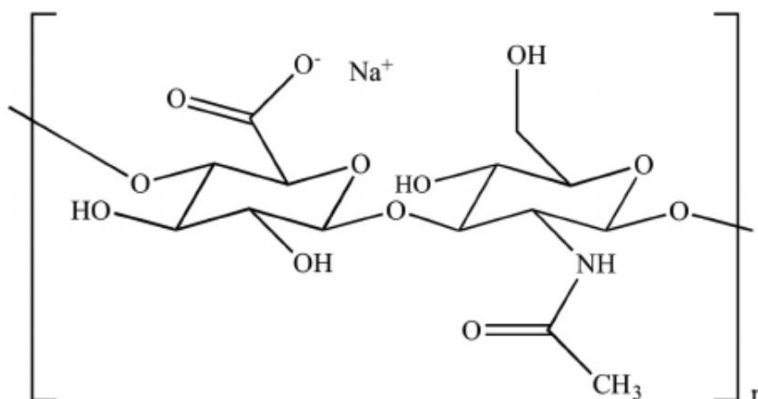


Рисунок 3.1 – Структурна формула гіалуронової кислоти

Упаковка: стерильні обтиснені флакони з порошкоподібною субстанцією гіалуронової кислоти по 250 г кожен. Флакони з продукцією вкладені в герметично закриті жорсткі контейнери з поліпропілену.

На кожен флакон наноситься етикетка, на якій вказана назва продукту, також кожен флакон маркується, вказується номер партії та термін придатності.

На кожен контейнер з поліпропілену наклеюється етикетка групового пакування. На ній вказується назва продукції та кількість флаконів у контейнері, а також наноситься маркування, де вказують номер партії та термін придатності.

Термін придатності: 2 роки. Після першого відкриття пакету препарат необхідно використати за 1 раз.

Умови зберігання і транспортування: Зберігати у сухому, недоступному для дітей та захищеному від світла місці при температурі від +2 до +25 °С. Не заморожувати!

3.3 Обґрунтування технологічної схеми виробництва

Технологія отримання гіалуронової кислоти біотехнологічним шляхом зазвичай складається з наступних етапів [21]:

- культивування мікроорганізмів;
- очищення гіалуронової кислоти центрифугуванням;
- осадження ізопропіловим спиртом;
- ультрафільтрація;
- сублимаційне сушіння.

Існує велика кількість мікроорганізмів, які синтезують гіалуронову кислоту, зокрема бактерії *Streptococcus zooepidemicus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* та інші. Найдослідженішим мікроорганізмом є *S. Zooepidemicus*, оскільки він має природні шляхи синтезу гіалуронової кислоти, яка знаходиться в його капсулі. Перевагою даного

										Арк.
										22
ЗМН	АРК	№ док.ум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4.111.00.00 ПЗ					

мікроорганізму є те, що він синтезує гіалуронову кислоту з молекулярною масою 3-4 тис кДа, що робить її придатною для застосування в медицині. Серед усіх штамів-продуцентів гіалуронової кислоти типовим є *S. zooepidemicus* ATCC 39920, проте для технології запропоновано його мутантний штам *S. zooepidemicus* SZ07, оскільки він має значно вищий вихід цільового продукту [22].

Для культивування обраного мікроорганізму необхідний кисень, тому його подача до реактора здійснюється за допомогою барботера. Температурний режим забезпечується шляхом подачі води в сорочку апарату. Для забезпечення рівномірного розподілу біомаси, середовища та його компонентів всередині апарату, а також рівномірного нагрівання поживного середовища, яке знаходиться у біореакторі, використовують перемішування. Оскільки гіалуронова кислота є в'язкою, в якості перемішуючого пристрою обирають відкриту турбінну мішалку. Оскільки через високу в'язкість середовища за рахунок синтезу гіалуронової кислоти зменшується біодоступність кисню та інших компонентів для бактерій, в процесі культивування додають гіалуронідазу. За рахунок цього збільшується вихід цільового продукту [23].

Оскільки гіалуронова кислота застосовується для медичних цілей, препарат повинен мати високий ступінь чистоти. Для досягнення потрібного рівня очищення використовують багатоступеневу технологію, що поєднує селективні фізико-хімічні операції. Спочатку проводять осадження розчинником, яке дає змогу відокремити основну масу домішок та відокремити цільовий продукт. Отриманий розчин центрифугують. Далі отриману суспензію очищують за допомогою силікагелю та активованого вугілля. Ці сорбенти зв'язують білкові та органічні забруднення, що значно зменшує їх концентрацію у розчині.

Після очистки силікагелем та активованим вугіллям здійснюють ультрафільтрацію в режимі діафільтрації, що дозволяє видалити низькомолекулярні сполуки, солі та залишкові домішки, поступово замінюючи

										Арк.
										23
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4.111.00.00 ПЗ					

середовище на чистий розчин. На виході формується концентрат гіалуронової кислоти, вміст домішок в якому становить 0,06%, що відповідає фармакопейним вимогам.

Оскільки гіалуронова кислота є термолабільною і розкладається при збільшенні температури, наступна стадія передбачає фільтрацію через мембранний фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, що забезпечує стерильність препарату. Отримана гіалуронова кислота відповідає вимогам та може використовуватись для медичного застосування [24].

Для сушіння продукту обрано сублимацію, оскільки продукт є термолабільним. За рахунок висушування розчину гіалуронової кислоти в стерильній тарі не відбувається контамінація продукту, через що забезпечується належна якість та відповідність вимогам ДФУ.

3.4 Характеристика біологічного агенту

Таксономічне положення [25]:

Домен: *Bacteria*

Царство: *Bacillati*

Тип: *Bacillota*

Клас: *Bacilli*

Порядок: *Lactobacillales*

Родина: *Streptococcaceae*

Рід: *Streptococcus*

Вид: *Streptococcus zooepidemicus*

Штам: *Streptococcus zooepidemicus SZ07*

Морфо-фізіологічні особливості

Streptococcus zooepidemicus SZ07 – це грампозитивний інкапсульований бета-гемолітичний стрептокок, який традиційно класифікується як стрептокок групи С (за класифікацією Ленсфілда) [26]. Є мукозальним коменсальним умовно-патогенним мікроорганізмом деяких видів тварин, а також людини.

										Арк.
										24
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4.111.00.00 ПЗ					

Мукоїдні колонії зазвичай мають діаметр близько 3 мм після 24 годин інкубації за температури 37 °С. Вони слизові на вигляд і часто зливаються між собою, утворюючи суцільні ділянки росту (рис. 1.2) [28]. На відміну від них, матові колонії виглядають підсушеними, мають нерівну поверхню з вираженими складками й не зливаються, як мукоїдні.

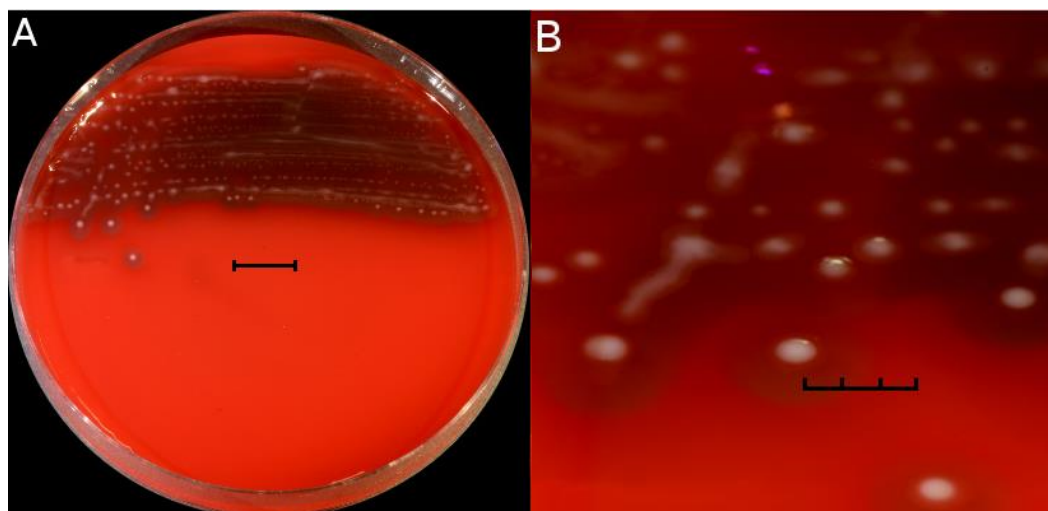


Рисунок 3.3 – А. Колонії *Streptococcus zooepidemicus*, культивовані на кров'яному агарі. В. Крупний план деяких колоній [29].

Біохімічні особливості

S. zooepidemicus здатен ферментувати глюкозу, лактозу, сорбітол, манітол, манозу, рибозу, саліцин і сахарозу, тоді як реакція на α -галактозидазу, трегалозу, рафінозу та гіпурат негативні. Серед ферментативних активностей бактерія демонструє позитивну реакцію на аргінін дідегідролази та лейцинову аміно-пептидазу, водночас залишаючись негативною за тестами на каталазу та уреазу [30].

3.5 Характеристика сировини та матеріалів

Сировина та матеріали, що використовуються для виробництва гіалуронової кислоти відповідають стандартам, що наведені в таблиці 3.1

										Арк.
										26
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ					

Таблиця 3.1 – Характеристика сировини та матеріалів

Найменування	Категорія та номер НТД	Сорт, артикул, тощо	Показники НТД обов'язкові для перевірки	Функціональне призначення
1	2	3	4	5
1. Основна сировина				
Глюкоза	ДСТУ 4464:2005 Глюкоза кристалічна гідратна. Технічні умови	Кристалічна гідратна	Масова частка вологи $\leq 8,9\%$	Компонент поживного середовища
Дріжджовий екстракт	GB/T 23530-2009 «Yeast extract»	Дріжджовий екстракт сухий	Зовнішній вигляд, колір, запах, відсутність патогенної мікрофлори, вологість	Компонент поживного середовища
Пептон	Conda 1616 «Bacteriological Peptone»	Порошок	Масова частка домішок, масова частка основної речовини, відсутність патогенної мікрофлори	Компонент поживного середовища
Агар	CAS No.: 9002-18-0	Порошок	Колір, запах, рН, розчинність	Компонент поживного середовища

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ

Арк.

27

Продовження таблиці 3.1

Агар	CAS No.: 9002-18-0	Порошок	Колір, запах, рН, розчинність	Компонент поживного середовища
Сахароза	ДСТУ 3661-97 Цукор. Метод визначення сахарози	Кристалічна	Вологість, вміст домішок, вміст основної речовини	Компонент поживного середовища
Натрію хлорид	ДСТУ ISO 2479-2001 Натрію хлорид технічний	ЧДА	Вологість, вміст домішок, вміст основної речовини	Компонент поживного середовища
Магнію сульфат гептагідрат	CAS No.10034-99-8	ЧДА	Вологість, вміст домішок, вміст основної речовини	Компонент поживного середовища
Калію дигідрофосфат	CAS :7558-80-7	ЧДА	Вологість, вміст домішок, вміст основної речовини	Компонент поживного середовища
Калію гідрофосфат	CAS :7778-53-2	ЧДА	Вологість, вміст домішок, вміст основної речовини	Компонент поживного середовища

Продовження таблиці 3.1

Кальцію сульфату дигідрат	ЕС number 231-900-3	ЧДА	Вологість, вміст домішок, вміст основної речовини	Компонент поживного середовища
Натрію карбонат	ISO 739:1976	ЧДА	Вологість, вміст домішок, вміст основної речовини	Компонент поживного середовища
Музейна культура <i>S. zooepidemicus</i>	Відповідно до технологічних регламентів виробництва	-	Відсутність сторонньої мікрофлори, морфологія культури	Напрацювання посівного матеріалу
Вода очищена	Настанова СТН МОЗУ 423.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації»	Рідина	Провідність, загальні йони, органічні забруднення, загальна мінералізація, рН, стерильність	Компонент поживного середовища
Натрію ацетат	Державна фармакопея України	ЧДА	Вологість, вміст домішок, вміст основної речовини	Розчинник на стадії осадження
Спирт ізопропіловий	Державна фармакопея України	Рідина	Вміст домішок, вміст основної речовини	Осадження гіалуронової кислоти

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4.111.00.00 ПЗ

Арк.

29

Продовження таблиці 3.1

Силікагель	ISO 15901	Гель	Вміст SiO ₂ , активність (адсорбційна ємність), гранулометрія, показник залишкової вологи, відсутність домішок	Видалення домішок на стадії очищення
2. Допоміжна сировина				
Мікробак форте	ДСТУ 2207.1- 93 Засоби миючі синтетичні і речовини поверхнево- активні.	Рідина	Миюча здатність \geq 85%	Для прибирання приміщень
Ініцил Ліквід	ДСТУ 2207.1- 93 Засоби миючі синтетичні і речовини поверхнево- активні.	Рідина	Миюча здатність \geq 85%	Для прибирання приміщень
Пероксид водню	ТУ У 21.1- 25548331.002- 2001	Рідина	Масова частка пероксиду водню	Для прибирання приміщень
Натрію гідроксид	ДСТУ ISO 31962001. Натрію гідроксид технічний	Порошо к	Колір, вміст основної речовини	Для миття обладнання

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата
-----	-----	----------	--------	------

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

30

Продовження таблиці 3.1

Хлорамін Б	Regulation (EC) No. 1907/2006	Кристали чний порошок	Вміст активного хлору	Для прибирання приміщень
3. Матеріали				
Чашки Петрі	-	Стерильні	Стерильність, цілісність	Для лабораторних досліджень
Колби	-	Стерильні	Стерильність, цілісність	Для лабораторних досліджень, напрацювання посівного матеріалу
Пробірки	-	Стерильні	Стерильність, цілісність	Для лабораторних досліджень, відновлення музейної культури
Піпетки	ДСТУ ISO 648:2015 Посуд лабораторний скляний. Піпетки з однією позначкою	-	Стерильність, цілісність, відповідність калібрування	Для лабораторних досліджень

Продовження таблиці 3.1

Етикетка з клеючим шаром	ДСТУ EN 62090:2022 Етикетки упаковки продуктів для електронних компонентів із використанням штрих-коду та двовимірної символіки	-	Зовнішній вигляд, якість клеючого шару	Етикетування продукту
Папір	ДСТУ 8400:2015 Папір. Пакування, маркування, транспортування і зберігання	-	Зовнішній вигляд, цілісність	Інструкція
Поліетилєнові пакети	ДСТУ 7275:2012 Пакети з полімерних та комбінованих матеріалів. Загальні технічні умови	-	Зовнішній вигляд, цілісність	Пакування
Контейнери поліпропіленові	-	-	Зовнішній вигляд, цілісність	Пакування
4. Напівпродукти				
Посівний матеріал	Відповідно до технологічних регламентів виробництва	-	Наявність цільового мікроорганізму, відсутність сторонньої мікрофлори	Для виробничого біосинтезу

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата
-----	-----	----------	--------	------

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

32

Кінець таблиці 3.1

<p>Порошок гіалуро нової кислоти нерозфа сований</p>	<p>Державна фармакопея України</p>	<p>Порошок</p>	<p>Колір, вміст гіалуронату натрію, рН, вміст домішок, загальна кількість мікроорганізмів в ≤ 100 КУО/г, відсутність патогенних мікроорганізмів</p>	<p>Для пакування</p>
--	--	----------------	---	--------------------------

3.6 Опис стадій технологічного процесу

Технологічну схему процесу виробництва порошкоподібної субстанції гіалуронової кислоти у флаконах наведено згідно з [31-56].

ДР 1. Санітарна підготовка виробництва

Дана стадія проводиться для забезпечення належного санітарного стану всіх учасників виробничого процесу, приміщень та обладнання, включає в себе такі етапи: підготовка персоналу, підготовка миючих та дезінфікуючих розчинів, підготовка виробничих приміщень, підготовка обладнання та комунікацій.

ДР 1.1 Підготовка персоналу

До стадії санітарної підготовки виробничого персоналу належить навчання основам санітарії та проходження медогляду, підготовка одягу, перевірка санітарного стану персоналу.

ДР 1.1.1 Проходження медогляду

При влаштуванні на роботу, а також після цього, персонал щорічно повинен проходити медичний огляд для запобігання поширенню інфекцій. Для персоналу обов'язково щорічно проводиться інструктаж з санітарно-гігієнічних умов праці. Перед початком роботи проводиться візуальний огляд

персоналу. Персонал, який знаходиться в неналежному стані, до роботи не допускається. Результати оглядів фіксуються в «журналі огляду персоналу перед початком роботи».

ДР 1.1.2 Навчання персоналу

Раз на 3 місяці для персоналу проводяться планові інструктажі з охорони праці, техніки безпеки, а також з дотримання правил електро- та пожежної безпеки. Для персоналу, який влаштовується на роботу, проводяться первинні інструктажі. В разі нещасного випадку або відсутності працівника на роботі протягом довгого часу проводяться позапланові інструктажі. Для персоналу, який має допуск до роботи в чистих приміщеннях, 1 раз на півроку проводиться інструктаж з роботи у чистих приміщеннях.

ДР 1.1.3 Допуск персоналу до виробничих приміщень

При вході до роздягальні, персонал знімає верхній одяг та залишає його у спеціально відведеному місці, також сидячи на перехідній лавці одягає бахіли, після чого миє руки з милом та заходить до роздягальні. Свій особистий одяг поміщає у шафу для особистого одягу, а з шафи для технологічного одягу одягає костюм та взуття. Після чого одягає одноразову шапочку та переходить до некласифікованих приміщень.

Персонал, який працює у чистих приміщеннях отримує стерильний одяг у крафтовому пакеті. Переодягання з технологічного одягу у стерильний можна здійснювати лише у передбоксових зонах класів чистоти. Спершу під стерильний костюм одягаються шорти довжиною нижче коліна та майка. Необхідно вимити руки з милом та обробити антисептиком, після чого одягається одноразова маска. Одяг для чистих приміщень одягається в такому порядку: переконавшись у цілісності пакета, працівник відкриває його, одягає тканинний шолом, потім костюм, бахіли та рукавички, які додатково обробляють антисептичним засобом «АХД 2000». Важливо, що одяг для чистих приміщень може використовуватися лише один раз, після чого повинен бути переміщений у спеціальний кошик, після чого випраний та проавтоклавований.

											Арк.
											34
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ						

ДР 1.5.1 Перевірка обладнання на герметичність

Перевірка обладнання на герметичність здійснюється шляхом закачування стисненого повітря до апаратів через повітряні трубопроводи. Створюється надлишковий тиск 0,5 МПа. Перевірка проводиться протягом 30 хв. Якщо показники манометра протягом цього часу залишаються незмінними, обладнання можна вважати герметичним. Таку перевірку слід проводити 1 раз на місяць, а також після ремонту чи заміни обладнання.

ДР 1.5.2 Миття обладнання та комунікацій

Миття обладнання здійснюється автоматично, за допомогою СІП-мийок. Спершу реактор ополіскується водою протягом 30 хв, після чого вода зливається. Реактор миється 2% розчин NaOH 60 хв, в залежності від об'єму та виду обладнання, та під тиском 0,6-1 МПа. Процес здійснюється за температури 50-60°C. Після цього розчин зливають з реактора. Миття обладнання здійснюється після кожного виробничого циклу. Відпрацьовані розчини направляються до стадії знешкодження відходів.

ДР 1.5.3 Ополіскування обладнання та комунікацій

Ополіскування обладнання здійснюється для видалення залишків мийних розчинів із стінок обладнання та трубопроводів.

Обладнання ополіскують водою температурою 20°C, за тиску 0,6-1 МПа протягом 10 хв. Процес проводять до моменту, поки рН води в реакторі буде нейтральним. Після цього відпрацьовану воду направляють на стадію знешкодження відходів.

ДР 1.5.4 Стерилізація обладнання

Стерилізація обладнання та комунікацій здійснюється подачею в апарат гострої водяної пари температурою 121°C. Тиск становить 0,3 МПа, час витримки – 15 хвилин. Конденсат відправляють на стадію знешкодження відходів.

ДР 1.6 Приготування розчину глюкози

У реактор додається глюкоза, масою 800 г та доводиться до об'єму 1 дм³ очищеною водою. Відбувається перемішування при частоті обертів мішалки

					<i>МД162.БТ-4.111.00.00 ПЗ</i>	Арк.
						37
<i>ЗМН</i>	<i>АРК</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

300 об/хв протягом 10 хв. Отриманий розчин подається до стадії виробничого біосинтезу.

ДР 1.7 Підготовка флаконів і кришок

На даній стадії здійснюється миття та стерилізація флаконів та кришок.

ДР 1.7.1 Миття флаконів

Миття флаконів здійснюється у спеціалізованій мийній машині. Флакони надходять на мийку у касетах, проходять візуальний контроль та подаються до мийної камери. У камері флакони фіксуються горловиною вниз у тримачах, що забезпечує пряме подання промивних розчинів у внутрішній об'єм.

Спочатку флакони обмивають зовнішньо та внутрішньо струменем води очищеної, за рахунок чого видаляється пил та механічні частки. Після цього флакон ополіскується водою для ін'єкцій

ДР 1.7.2 Стерилізація флаконів та кришок

Флакони закривають кришками та поміщають до автоклава, де стерилізують протягом 15 хв при температурі 121°C шляхом подачі водяної пари.

ДР 2 Підготовка повітря

На стадії підготовки повітря здійснюється очистка вентиляційного та аераційного повітря.

ДР 2.1 Підготовка вентиляційного повітря

Підготовка вентиляційного повітря включає забір повітря з атмосфери, механічну очистку повітря, нагнітання повітря, стабілізацію його термодинамічних показників та очищення на головному фільтрі.

ДР 2.1.1 Забір повітря з атмосфери

Ступінь забруднення повітря залежить від географічного розташування місця забору, пори року та висоти, на якій здійснюється забір.

Забір повітря здійснюють на висоті 8-10 метрів за допомогою трубчастих конструкцій. Труба, за допомогою якої здійснюється забір, повинна розташовуватися у найменш забрудненому місці.

ДР 2.1.2 Механічна очистка повітря

										Арк.
										38
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ					

Дана стадія включає змішування та стерилізацію термостабільних компонентів поживного середовища.

Через об'ємно-ваговий дозатор до ферментеру з мішалкою та сорочкою вносять наступні компоненти у відповідних концентраціях (г/дм³):

MgSO₄·7H₂O – 0,2;

KH₂PO₄ – 12,5;

K₂HPO₄ – 12,5;

CaCl₂·2H₂O – 0,05;

NaCO₃ – 1,0;

Додають воду очищену та змішують всі компоненти. Змішування проводиться за частоти обертів мішалки – 300 об/хв протягом 10 хв. рН середовища становить 7,4.

Стерилізація здійснюється шляхом подачі гострої водяної пари в сорочку ферментера. Процес проводиться за температури 121°C, надлишкового тиску 0,15МПа протягом 40 хв.

ДР 4.1.3.2 Підготовка термолабільних компонентів поживного середовища

Дана стадія включає змішування та стерилізацію термолабільних компонентів поживного середовища.

Через об'ємно-ваговий дозатор у ферментер з мішалкою та сорочкою вносять у відповідних концентраціях (г/дм³):

Глюкоза розчин – 80;

Дріжджовий екстракт – 10;

Пептон – 20.

Додають воду очищену та змішують всі компоненти. Змішування проводиться при частоті обертів мішалки – 300 об/хв.

Стерилізація здійснюється шляхом подачі гострої водяної пари в сорочку реактора. Процес проводиться за температури 100°C, надлишкового тиску 0,05МПа протягом 30 хв.

										Арк.
										44
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4.111.00.00 ПЗ					

ДР 4.1.3.3 Змішування компонентів поживного середовища

Термостабільні та термолабільні компоненти змішуються в реакторі з мішалкою, в якому проходить процес напрацювання посівного матеріалу.

ДР 4.2 Підготовка поживного середовища для виробничого біосинтезу

Для виробничого біосинтезу готують поживне середовище. Дана підстадія включає підготовку термостабільних та термолабільних компонентів поживного середовища.

ДР 4.2.1 Підготовка термостабільних компонентів поживного середовища

Дана стадія включає змішування та стерилізацію термостабільних компонентів поживного середовища.

Через об'ємно-ваговий дозатор до ферментеру з мішалкою та сорочкою вносять наступні компоненти у відповідних концентраціях (г/дм³):

$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ – 0,2;

KH_2PO_4 – 12,5;

K_2HPO_4 – 12,5;

$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ – 0,05;

$NaCO_3$ – 1,0;

Додають воду очищену та змішують всі компоненти. Змішування проводиться за частоти обертів мішалки – 300 об/хв протягом 10 хв. рН середовища становить 7,4.

Стерилізація здійснюється шляхом подачі гострої водяної пари в сорочку реактора. Процес проводиться за температури 121°C, надлишкового тиску 0,15МПа протягом 15 хв.

ДР 4.2.2 Підготовка термолабільних компонентів поживного середовища

Дана стадія включає змішування та стерилізацію термолабільних компонентів поживного середовища.

										Арк.
										45
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4.111.00.00 ПЗ					

ТП 5.2 Вирощування посівного матеріалу

Вирощування посівного матеріалу здійснюється в інокуляторі, куди закачується 4,5 дм³ поживного середовища.

У ферментер, який оснащений перемішуючим пристроєм, барботером та сорочкою, інокують вміст колби (0,5 дм³).

Культуру культивують протягом 14-16 годин за температури 37 °С, при постійному перемішуванні та аерації. Частота обертів мішалки становить 200 об/хв.

Температурний режим забезпечується шляхом подачі у сорочку ферментера холодної води, яка забезпечує охолодження культуральної рідини, що нагрівається внаслідок активного виділення енергії мікроорганізмами.

В якості перемішуючого пристрою використовується відкрита турбінна мішалка, аерація забезпечується через барботер, швидкість подачі кисню становить 1 м³/хв.

ТП 6 Виробничий біосинтез

У ферментер, об'ємом 0,1 м³ в який внесено 45 дм³ поживного середовища для виробничого біосинтезу, перекачують посівний матеріал з інокулятора у кількості 5 дм³. Продуктивність штаму становить 29,38 г/л.

Внесений посівний матеріал культивують протягом 24 годин за температури 37 °С, при постійному перемішуванні. Частота обертів мішалки становить 400 об/хв.

Через 6 годин після початку ферментації до реактора додають гіалуронідазу у концентрації 300 ОД/см³, що збільшує доступність кисню для мікроорганізмів, за рахунок чого збільшується вихід гіалуронової кислоти. Також при зниженні концентрації глюкози до рівня 20 г/дм³ до реактора починають додавати розчин глюкози концентрацією 800 г/дм³ зі швидкістю 5 г/дм³/год.

Температурний режим забезпечується шляхом подачі у сорочку ферментера холодної води, яка забезпечує охолодження культуральної рідини, що нагрівається внаслідок активного виділення енергії мікроорганізмами.

									Арк.
									47
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ				

порами 0,22 мкм. Процес здійснюють у закритій асептичній системі за допомогою перистальтичного насоса при контрольованому тиску, щоб уникнути руйнування полімеру. Після завершення перевіряють цілісність мембрани для підтвердження стерильності. Усі операції виконуються в умовах чистих приміщень, щоб запобігти контамінації.

ТП 13 Розлив гіалуронової кислоти

Отриманий фільтрат розливають у стерильні флакони, які закупорюють стерильними пробками. Процес проводиться у зоні класу чистоти А в оточенні класом чистоти В.

ТП 14 Сушіння гіалуронової кислоти

Флакони з гіалуроновою кислотою поміщають у сублімаційну сушарку та сублімують їх вміст протягом 20 годин за температури $-40 - -45^{\circ}\text{C}$ для уникнення руйнування та зниження молекулярної маси гіалуронової кислоти. Для забезпечення стерильності процес проводять у приміщенні класу чистоти А, в оточенні зоною класу В. Також до сублімаційної сушарки подається чисте повітря від ДР2.2.6. Після даної стадії отримуємо чистий продукт, який є придатним для використання в медицині, зокрема для виготовлення засобів для ін'єкцій.

ПМВ 15 Фасування, пакування, маркування готової продукції

Закупорені пробками флакони з порошком гіалуронової кислоти обтискають металічними кришками із фліперами. Маса гіалуронової кислоти в одному флаконі становить 0,25 кг. Флакони з продукцією вкладаються в герметично закриті жорсткі контейнери з поліпропілену.

Маркування готової продукції здійснюється згідно з ДСТУ 4260:2003 Тара і пакування спожиткові. Маркування. Загальні вимоги.

Контейнери відвантажуються на склад, де зберігаються в захищеному від світла місці при температурі від $+2$ до $+25^{\circ}\text{C}$.

					МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ	Арк.
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата		50

ПВ 16 Переробка відходів та викидів

Деякі відходи можуть повторно використовуватися у виробництві. Наприклад, відпрацьоване повітря очищається в декілька етапів та повторно направляється на виробництво.

Відпрацьована вода, в якій не міститься залишків продуцента, та конденсат зазнають повторної очистки від домішок і також можуть надалі використовуватися у виробництві.

ЗВ 17 Знешкодження відходів та викидів

Усі патогенні частинки видаляються із твердих відходів та повітря шляхом подачі високих температур. Таким чином патогени гинуть і не будуть нести загрозу навколишньому середовищу.

Відходи розчинів та рідин, що використовувались для миття приміщень та обладнання направляються до збірників нейтралізації стічних вод, де нормалізується їх рН та відбувається розбавлення і очищення. Після цього води направляються до каналізації.

3.7 Матеріальний баланс

Матеріальний баланс (табл. 3.2) для виробництва 1 серії (500 г) стерильної порошкоподібної субстанції гіалуронової кислоти.

Таблиця 3.2 – Матеріальний баланс

Використано				Отримано			
Назва	Кількість			Назва	Кількість		
	кг	дм ³	шт		кг	дм ³	шт
1	2	3	4	5	6	7	8
Основна сировина				Продукт			
ДР 4.1.1 Підготовка поживного середовища для відновлення музейної культури.							
Триптон	0,002			Поживне середовище LB-агар		0,2	
Дріжджовий екстракт	0,001			Втрати		0,005	

										Арк.
										51
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ					

Продовження таблиці 3.2

Агар	0,002						
Вода очищена		0,2					
Всього	0,205		Всього		0,205		
ДР 4.1.2 Підготовка поживного середовища для вирощування культури в колбах.							
Сахароза	0,02			Поживне середовище		0,5	
Пептон	0,01			Втрати		0,03	
Вода очищена		0,5					
Всього	0,53		Всього		0,53		
ДР 4.1.3 Підготовка поживного середовища для напрацювання посівного матеріалу.							
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,0009			Поживне середовище	4,5		
KH ₂ PO ₄	0,0563			Втрати	0,1131		
K ₂ HPO ₄	0,0563						
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0,0002						
NaCO ₃	0,0045						
Глюкоза	0,3600						
Дріжджовий екстракт	0,0450						
Пептон	0,0900						
Вода очищена		4,0					
Всього	4,6131		Всього		4,6131		
ДР 4.2 Підготовка поживного середовища для виробничого біосинтезу							
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,0090			Поживне середовище	45		
KH ₂ PO ₄	0,5625			Втрати	1,1313		
K ₂ HPO ₄	0,5625						
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0,0023						
NaCO ₃	0,0450						
Глюкоза	3,6000						
Дріжджовий екстракт	0,4500						
Пептон	0,9000						
Вода очищена		40					
Всього	46,1313		Всього		46,1313		

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

52

Продовження таблиці 3.2

ТП 5.1.1 Вирощування культури в пробірках							
Музейна культура <i>Streptococcus</i> <i>zooepidemicus</i> SZ07	0,00001			Посівний матеріал		0,0001	
Поживне середовище LB-агар		0,2		Відходи		0,1999	
Всього	0,20001			Всього	0,20001		
ТП 5.1.2 Вирощування культури в колбах на качалках							
Посівний матеріал	0,0001			Посівний матеріал		0,5	
Поживне середовище		0,5		Втрати		0,0001	
Всього	0,5001			Всього	0,5001		
ТП 5.2 Вирощування посівного матеріалу							
Посівний матеріал		0,5		Посівний матеріал		5,0	
Поживне середовище		4,5					
Всього	5,0			Всього	5,0		
ТП 6 Виробничий біосинтез							
Посівний матеріал		5,0		Культуральний бульйон		50,5	
Поживне середовище		45,0		Втрати		0,4	
Розчин глюкози		0,5					
Гіалуронідаза		0,4					
Всього	50,9			Всього	50,9		

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

53

Продовження таблиці 3.2

ТП 7.1 Змішування культуральної рідини з водою для ін'єкцій							
Культуральний бульйон		50,5		Розчинений культуральний бульйон		100,5	
Вода для ін'єкцій		50,5		Втрати		0,5	
Всього		101,0		Всього		101,0	
ТП 7.2 Центрифугування культуральної рідини							
Розчинений культуральний бульйон		100,5		Освітлений культуральний бульйон		90	
				Відходи		10,5	
Всього		100,5		Всього		100,5	
ТП 8 Осадження гіалуронової кислоти							
Освітлений культуральний бульйон		90		Розчин гіалуронової кислоти		80	
Ізопропанол		90		Відходи		120	
Розчин ацетату натрію 3%		20					
Всього		200		Всього		200	
ТП 9.1 Змішування розчину гіалуронової кислоти з силікагелем							
Розчин гіалуронової кислоти		80		Суміш гіалуронової кислоти з силікагелем		81	
Силікагель	1,6			Втрати		0,6	
Всього		81,6		Всього		81,6	
ТП 9.2 Центрифугування розчину гіалуронової кислоти							
Суміш гіалуронової кислоти з силікагелем		81		Надосадова рідина		50	
				Відходи		31	
Всього		81		Всього		81	

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата
-----	-----	----------	--------	------

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

54

Продовження таблиці 3.2

ТП 10 Фільтрація гіалуронової кислоти							
Надосадова рідина		50		Відфільтрований розчин		40	
Фільтр			1	Відходи	5		1
Всього		51		Всього		46	
ТП 11 Ультрафільтрація гіалуронової кислоти							
Відфільтрований розчин		40		Ретентант		40	
Вода для ін'єкцій		200		Відходи		200	
Фільтр			1				1
Всього		241		Всього		241	
ТП 12 Стерилізаційна фільтрація гіалуронової кислоти							
Ретентант		40		Стерильний розчин гіалуронової кислоти		37	
Фільтр			1	Відходи		2	1
				Втрати		1	
Всього		41		Всього		41	
ТП 13 Сушіння гіалуронової кислоти							
Стерильний розчин гіалуронової кислоти		37		Стерильна порошкоподібна субстанція гіалуронової кислоти	0,5		
				Відходи		36,4	
				Втрати	0,1		
Всього		37		Всього		37	

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

55

Продовження таблиці 3.3

ДР 1.1.3 Допуск персоналу до виробничих приміщень Кт 1.1.3	Наявність та відповідність вимогам одягу	Візуальний	Перед початком кожної зміни	Чистий одяг
ДР 1.2 Підготовка одягу Кт 1.2, Км 1.2	Температура	Термометр	Під час кожного циклу стерилізації	$t = 121^{\circ}\text{C}$
	Час стерилізації	Годинник		$\tau = 15 \text{ хв}$
	Стерильність	Мікробіологічні методи	1 раз на добу	Відсутність росту мікроорганізмів
ДР 1.3.1 Підготовка розчину Мікробак форте Кт 3.1.1	Концентрація розчину	Ваговий	Під час виконання кожної операції	$C = 0,25\%$
ДР 1.3.2 Підготовка розчину Ініцил Ліквід Кт 1.3.2	Концентрація розчину	Ваговий	Під час виконання кожної операції	$C = 50\%$
ДР 1.3.3 Підготовка 6% розчину перекису водню Кт 1.3.3	Концентрація розчину	Ваговий	Під час виконання кожної операції	$C = 6\%$

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

57

Продовження таблиці 3.3

ДР 1.3.4 Підготовка 2% розчину NaOH Кт 1.3.4	Концентрація розчину	Ваговий	Під час виконання кожної операції	$C = 2\%$
ДР 1.3.5 Підготовка розчину Хлораміну Б КТ 1.3.5	Концентрація розчину	Ваговий	Під час виконання кожної операції	$C = 5\%$
ДР 1.3.1 Підготовка розчину Мікробак форте Кт 3.1.1	Концентрація розчину	Ваговий	Під час виконання кожної операції	$C = 0,25\%$
ДР 1.3.2 Підготовка розчину Ініцил Ліквід Кт 1.3.2	Концентрація розчину	Ваговий	Під час виконання кожної операції	$C = 50\%$
ДР 1.3.3 Підготовка 6% розчину перекису водню Кт 1.3.3	Концентрація розчину	Ваговий	Під час виконання кожної операції	$C = 6\%$
ДР 1.3.4 Підготовка 2% розчину NaOH Кт 1.3.4	Концентрація розчину	Ваговий	Під час виконання кожної операції	$C = 2\%$

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ

Арк.

58

Продовження таблиці 3.3

ДР 1.3.5 Підготовка розчину Хлораміну Б КТ 1.3.5	Концентрація розчину	Ваговий	Під час виконання кожної операції	$C = 5\%$
ДР 1.4.1 Щоденне прибирання Кт 1.4.1 КМ 1.4.1	Чистота	Візуально	Після кожного прибирання	Чисто
	Вміст часток у повітрі	Мікробіологічні методи		Вміст часток згідно класифікації приміщення
ДР 1.4.2 Генеральне прибирання Кт 1.4.2 КМ 1.4.2	Чистота	Візуально	Після кожного прибирання	Чисто
	Вміст часток у повітрі	Мікробіологічні методи		Вміст часток згідно класифікації приміщення
ДР 1.5.1 Перевірка обладнання на герметичність Кт 1.5.1	Час	Годинник	Під час кожної операції	$\tau = 30$ хв
	Тиск	Манометр		$P = 0,5$ Мпа
ДР 1.5.2 Миття обладнання та комунікацій Кт 1.5.2	Чистота обладнання та комунікацій	Візуально	Після кожної операції	Чисто
ДР 1.5.3 Ополіскування обладнання та комунікацій Кт 1.5.3 Кх 1.5.3	Тривалість процесу	Годинник	Після кожної операції	$\tau = 15$ хв
	рН промивної води	рН-метр		рН = 7,0
ДР 1.6 Приготування розчину глюкози Кт 1.6 Кх 1.6	Вміст глюкози	Спектрофотометричний	Після кожної операції	$C = 800$ мг/см ³
	Повнота розчинення	Візуально		Відсутність осаду

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4.111.00.00 ПЗ

Арк.

59

Продовження таблиці 3.3

ДР 1.7.1 Миття флаконів Кт 1.7.1	Якість миття флаконів	Візуально	Під час кожної операції	Чисті флакони
ДР 1.7.2 Стерилізація флаконів та кришок Кт 1.7.2 Кх 1.7.2	Температура стерилізації	Термометр	Постійно	$t=121^{\circ}\text{C}$
	Час стерилізації	Годинник		$\tau=15$ хв
	Ефективність стерилізації	Мікробіологічні методи	Після кожної процедур и	Відсутність мікроорганізмів
ДР 2.1.1 Забір повітря з атмосфери Кт 2.1.1.	Висота забору повітря	Візуально, засоби для вимірювання висоти	Раз на місяць	$h=8-10$ м
ДР 2.1.2 Механічна очистка повітря Кт 2.1.2	Розмір механічних та біологічних часток	Візуальний, датчик запиленості	Постійно	$d=5$ мкм, $E = 90\%$
ДР 2.1.3 Нагнітання повітря Кт 2.1.3	Температура повітря	Термометр	Постійно	$t=100-120^{\circ}\text{C}$
	Тиск повітря	Манометр		$P=0,2$ МПа

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4.111.00.00 ПЗ

Арк.

60

Продовження таблиці 3.3

ДР 2.1.4 Стабілізація термодинамічних показників повітря Кт 2.1.4	Температура повітря	Термометр	Постійно	t=25°C
	Вологість повітря	Гігрометр		w=40- 60%
ДР 2.1.5 Очищення повітря на головному фільтрі Кт 2.1.5 Км 2.1.5	Діаметр часточок	Візуальний, датчик запиленості, посів на поживне середовище	Постійно	d=1,5 мкм
	Ефективність очистки повітря			E = 95%
ДР 2.2.1 Забір повітря з атмосфери Кт 2.2.1.	Висота забору повітря	Візуально, засоби для вимірювання висоти	Раз на місяць	h=8-10 м
ДР 2.2.2 Механічна очистка повітря Кт 2.2.2	Розмір механічних та біологічних часток	Візуальний, датчик запиленості	Постійно	d=5 мкм, E = 90%
ДР 2.2.3 Нагнітання повітря Кт 2.2.3	Температура повітря	Термометр	Постійно	t=100- 120°C
	Тиск повітря	Манометр	Постійно	P=0,2 МПа
ДР 2.2.4 Стабілізація термодинамічних показників повітря Кт 2.2.4	Температура повітря	Термометр	Постійно	t=25°C
	Вологість повітря	Гігрометр	Постійно	w=40- 60%

Продовження таблиці 3.3

ДР 2.2.5 Очищення повітря на головному фільтрі Кт 2.2.5 Км 2.2.5	Діаметр часточок	Візуальний, датчик запиленості, посів на поживне середовище	Постійно	d=1,5 мкм
	Ефективність очистки повітря		Постійно	E = 95%
ДР 2.2.6 Очищення повітря на індивідуальному фільтрі Кт 2.2.6 Км 2.2.6	Діаметр часточок, ефективність очистки повітря	Візуальний, датчик запиленості, посів на поживне середовище	Постійно	d=0,22 мкм, E = 99%
ДР 3.1.1 Забір води Кт 3.1.1	Наявність водопостачання	Візуально	Постійно	Наявна
ДР 3.1.2 Грубе очищення вод Кт 3.1.2	Діаметр пор фільтра	Згідно сертифікату якості	При установці	d= 5-10 мкм
ДР 3.1.3 Очищення води на вугільних фільтрах Кт 3.1.3 Кх3.1.3	Відсутність хлору	Хімічні методи	Раз на тиждень	Відсутній
ДР 3.1.4 Пом'якшення води Кт3.1.4	Жорсткість води	Титрування	Раз на тиждень	(3-4) ммоль/л.

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

62

Продовження таблиці 3.3

ДР 3.1.5 Зворотній осмос Кт 3.1.5 Км 3.1.5	Відсутність мікрофлори	Мікробіологічні методи	Раз на тиждень	Відсутня
ДР 3.1.6 Зберігання води очищеної Кт 3.1.6 Км 3.1.6	Відсутність мікрофлори	Мікробіологічні методи	Раз на тиждень	Відсутня
ДР 3.2 Підготовка води для ін'єкцій Кт3.1.6 Км 3.1.6 Кх 3.1.6	Відсутність мікрофлори, пірогенів	Мікробіологічні методи	Раз на добу	Відсутні
	Відсутність сульфатів, нітратів, хлоридів та ін.	Методи аналітичної хімії		Відсутні
	Електропровідність	Кондуктометричний метод	Раз на місяць	< 5 мкСм/см
ДР 4.1.1 Підготовка поживного середовища для відновлення музейної культури Кт 4.1.1 Км 4.1.1	Дозування компонентів	Ваговий	Після кожної операції	Відповідно до технології
	Відсутність мікрофлори	Мікробіологічні методи		Відсутня

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

63

Продовження таблиці 3.3

ДР 4.2.1 Підготовка термостабільних компонентів поживного середовища Кт 4.2.1 Км 4.2.1 Кх4.2.1	Дозування компонентів	Ваговий	Після кожної операції	Відповідно до технології
	Відсутність мікрофлори	Мікробіологічні методи		Відсутня
	рН середовища	рН-метр		рН = 7,5
ДР 4.2.2 Підготовка термолабільних компонентів поживного середовища Кт 4.2.2 Км 4.2.2 Кх 4.2.2	Дозування компонентів	Ваговий	Після кожної операції	Відповідно до технології
	Відсутність мікрофлори	Мікробіологічні методи		Відсутня
	рН середовища	рН-метр		рН = 7,6
ДР 4.2.3 Змішування компонентів поживного середовища Кт 4.2.3	Повнота змішування	Візуально	Після кожної операції	Однорідне середовище
ТП 5.1.1 Вирощування культури в пробірках Кт 5.1.1 Км 5.1.1	Тривалість процесу	Годинник	Після кожної операції	$\tau = 40$ год
	Морфологічні та культуральні ознаки штаму- продуцента	Мікроскопія		Чиста культура штаму- продуцента, відсутність контамінації
	Температура	Термометр		$t=37^{\circ}\text{C}$

Продовження таблиці 3.3

ТП 5.1.2 Вирощування культури в колбах на качалках Кт 5.1.2 Км 5.1.2	Тривалість процесу	Годинник	Після кожної операції	$\tau = 40$ год
	Морфологічні та культуральні ознаки штаму-продуцента	Мікроскопія		Чиста культура штаму-продуцента, відсутність контамінації
	Температура	Термометр		$t=37^{\circ}\text{C}$
ТП 5.2 Вирощування посівного матеріалу Кт 5.2 Км 5.2	Тривалість процесу	Годинник	Після кожної операції	$\tau = 14-16$ год
	Морфологічні та культуральні ознаки штаму-продуцента	Мікроскопія		Чиста культура штаму-продуцента, відсутність контамінації
	Температура	Термометр		$t=37^{\circ}\text{C}$
ТП 6 Вирощування посівного матеріалу Кт 6 Км 6 Кх 6	Тривалість процесу	Годинник	Після кожної операції	$\tau = 24$ год
	Морфологічні та культуральні ознаки штаму-продуцента	Мікроскопія		Чиста культура штаму-продуцента, відсутність контамінації
	Температура	Термометр		$t=37^{\circ}\text{C}$
	Вміст глюкози	Хімічні методи		Кожні 2-6 годин

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

66

Продовження таблиці 3.3

ТП 7.1 Змішування культуральної рідини з водою для ін'єкцій Кт 7.1	Температура	Термометр	Постійно	$t=4-10^{\circ}\text{C}$
ТП 7.2 Центрифугування культуральної рідини Кт 7.2	Час	Годинник	Постійно	$\tau = 20 \text{ хв}$
	Температура	Термометр		$t=4^{\circ}\text{C}$
	Частота обертів	Електронний датчик		17 000–18 000 об/хв
ТП 8 Осадження гіалуронової кислоти Кт 8	Повнота осадження	Візуально	Після кожної операції	наявність осаду
ТП 9.1 Змішування розчину гіалуронової кислоти з силікагелем Кт 9.1	Час змішування	Годинник	Під час кожної операції	$\tau = 2 \text{ год}$
	Дозування силікагелю	Ваговий		$C = 2\text{г}/100$ см^3
	Температура	Термометр		Кімнатна температура
ТП 9.2 Центрифугування розчину гіалуронової кислоти Кт 9.2	Час	Годинник	Постійно	$\tau = 20 \text{ хв}$
	Температура	Термометр		$t=4^{\circ}\text{C}$
	Частота обертів	Електронний датчик		17 000–18 000 об/хв

Продовження таблиці 3.3

ТП 10 Фільтрація гіалуронової кислоти Кт 10	Діаметр пор фільтра	Згідно сертифікату якості	При установ ці	d=0,45 мкм
	Швидкість фільтрування	Автоматично за допомогою датчиків	Постійн о	v=14 см ³ /хв
ТП 11 Ультрафільтра ція гіалуронової кислоти Кт 11 Кх 11	Швидкість подачі на ультрафільтраці йну установку	Автоматично за допомогою датчиків	Постійн о	v=14 см ³ /хв
	Поріг відсічення	Згідно сертифікату якості	При установ ці	50 кДа
	Вміст білку	Аналітичні методи	Після кожної операції	менше 0,06%
ТП 12 Стерилізаційна фільтрація гіалуронової кислоти Кт 12 Км 12	Діаметр пор фільтра	Згідно сертифікату якості	При установ ці	d=0,22 мкм
	Відсутність біомаси	Мікробіологі чні методи	Після кожної операції	Відсутність росту мікрооргані змів
ТП 13 Розлив гіалуронової кислоти Кт13	Дозування гіалуронової кислоти	Об'ємно- ваговий	Під час кожної операції	200 мл

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

68

Кінець таблиці 3.3

ТП 14 Сушіння гіалуронової кислоти Кт 14 Кх 14 Км 14	Температура	Термометр	Після кожної операції	t=40-45°C
	Час	Годинник		τ = 5 год
	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічні методи		Не більше 100 КУО/г
	Відсутність пірогенів	Мікробіологічні методи		Відсутні
	Вміст гіалуронової кислоти	Аналітичні методи		Не менше 99%
	Вміст домішок	Аналітичні методи		Не більше 1%
ПМВ 15 Фасування, пакування, маркування готової продукції Кт 15	Маса гіалуронової кислоти в 1 флаконі	Ваги	Постійно	0,05 кг
ПВ 16 Переробка відходів Кт 16 Кх 16 Км 16	Вміст домішок, мікробіологічна чистота відходів	Хімічні методи, мікробіологічні й посів	Після кожної операції	Згідно з регламентом виробництва, відсутність м/о
ЗВ 17 Знешкодження відходів та викидів Кт 17 Кх 17 Км 17	Вміст домішок, мікробіологічна чистота відходів	Хімічні методи, мікробіологічні й посів	Після кожної операції	Згідно з регламентом виробництва, відсутність м/о

Реактори обладнані індикаторами та звуковою сигналізацією, які спрацьовують у разі виникнення відхилень від заданих параметрів процесу чи виходу обладнання з ладу. Усі параметри задаються у виробничому регламенті, а реактор працює в автоматичному режимі з постійним моніторингом. У разі будь-яких відхилень від встановлених норм оператор зобов'язаний зафіксувати інцидент у журналі спостережень і повідомити начальника дільниці або відповідального інженера.

На кожному з етапів виробництва здійснюється контроль продукції на відповідність заданим показникам.

У процесі фасування та пакування обов'язково контролюється стерильність, цілісність тари, правильність маркування та відповідність серійного номера. Пакувальні матеріали повинні бути дозволені до використання відділом якості та мати підтвердження безпеки.

Після завершення всіх етапів виробництва формується повний пакет документів на серію. Цей документ включає всі протоколи, результати контролю якості, журнали роботи обладнання та записи про всі відхилення, якщо вони виникали. Лише після перевірки усіх даних відділом контролю якості та затвердження уповноваженою особою серія може бути випущена на ринок.

					<i>МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ</i>	Арк.
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата		71

РОЗДІЛ 4 АПАРАТУРНА СХЕМА ВИРОБНИЦТВА

Апаратурна схема виготовлення гіалуронової кислоти для медичного застосування наведено у графічному матеріалі. Специфікацію обладнання вказано в табл. 4.1

Таблиця 4.1 – Специфікація обладнання

Позиція	Позначення	Кількість, од	Примітка
Д1, Д30, Д32, Д34, Д37, Д38, Д40, Д45, Д47, Д49, Д49, Д53, Д61	Дозатор об'ємно-ваговий	14	Матеріал – неіржавіюча сталь марки AISI 304
Р2, Р35, Р39, Р54, Р58, Р60	Реактор з перемішувачим пристроєм	6	Матеріал – неіржавіюча сталь марки AISI 304, тип мішалки – турбінна
Р31, Р33, Р36, Р41	Реактор з перемішувачим пристроєм та сорочкою	4	Матеріал – неіржавіюча сталь марки AISI 304, тип мішалки – турбінна

					<i>МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ</i>		
<i>Зм.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>			
<i>Розроб.</i>		<i>Пащина К.О</i>					
<i>Конс.</i>		<i>Фесенко С.В.</i>			<i>Стадія</i>	<i>Арк</i>	<i>Аркушів</i>
					<i>Д</i>	<i>72</i>	<i>122</i>
<i>Керівн.</i>		<i>Грамнадська М. О.</i>			<i>РОЗДІЛ 4. АПАРАТУРНА СХЕМА ВИРОБНИЦТВА</i>		
					<i>КПІ ім. Ігоря Сікорського, ФБТ</i>		

Продовження таблиці 4.1

3O23	Установка зворотнього осмосу	1	Продуктивність 500 дм ³ /год
PC14	Ресивер	1	Матеріал – неіржавіюча сталь марки AISI 304, максимальний робочий тиск 10 бар
Φ9, Φ15	Фільтр	2	HEPA H13, ефективність очистки – 99,95%
Φ16, Φ45, Φ48	Фільтр	3	HEPA H14, ефективність очистки – 99,995%
Φ19	Фільтр вугільний	1	Діаметр пор 5-10 мкм
Φ20	Фільтр патронний	1	Максимальна температура фільтрації 94°C, матеріал неіржавіюча сталь марки AISI 304

Продовження таблиці 4.1

Ф22	Фільтр- пом'якшувач двокорпусний	1	Корпус з нержавіючої сталі., швидкість потoku води 1000 дм ³ / год. Робочий тиск 1-8 бар. Кількість смол 8,5 л, кількість солі для регенерації 1,5 кг. Робоча температура води 4 - 25С.
317, 324, 328	Збірник	3	Тип резервуара односекційний, Кількість секцій – 1

Продовження таблиці 4.1

Ф65	Фільтр вугільний	1	Діаметр пор 0,45 мкм
Ф67	Фільтраційна мембрана	1	Поріг відсічення 50 кДа
Ф69	Фільтр	1	Діаметр пор 0,22 мкм.
СШ71	Сушарка сублімаційна	1	Кількість лотків: 5, продуктивність 4–6 кг, потужність 1700 Вт
А4	Автоклав	1	Матеріал камери: нержавіюча сталь, максимальна температура: 145 °С, максимальний тиск: 2.5 бар,

Кінець таблиці 4.1

МЗ	Машина для миття флаконів	1	<p>Діаметр флаконів: 10–60 мм.</p> <p>Висота флаконів: 25–120 мм.</p> <p>Матеріал корпусу: нержавіюча сталь AISI 304/316L</p>
ГФ70, ГФ72	Машина для закупорки флаконів	1	<p>Діаметр флаконів: 10–60 мм.</p> <p>Висота флаконів: 25–120 мм.</p> <p>Матеріал корпусу: нержавіюча сталь AISI 304/316L</p>

РОЗДІЛ 5: БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА

5.1 Архітектурно-планувальні рішення

Виробництво гіалуронової кислоти організовується в одноповерховій будівлі, що дозволяє забезпечити прямолінійний рух матеріальних потоків та повну відсутність перетинання стерильних і нестерильних зон. Будівля повинна відповідати вимогам ДБН 2.09.03-85 Виробничі будівлі, GMP та ДСП 201-97 [57], що регламентують асептичність, рух потоків та компонування технологічних зон. Основними принципами є забезпечення прямолінійного руху сировини та персоналу, мінімізація перетину маршрутів, розміщення технологічних ділянок на мінімальних відстанях одна від одної та створення умов для чистих зон відповідних класів.

Виробництво передбачає наявність наступних ділянок та приміщень:

- ділянка водопідготовки (підготовка води очищеної та води для ін'єкцій);
- ділянка підготовки поживних середовищ;
- ділянка напрацювання посівного матеріалу;
- ділянка виробничого біосинтезу;
- ділянка очищення продукту;
- ділянка сушіння;
- ділянка пакування готового продукту;
- складські зони (для зберігання вхідної сировини та готової продукції) ;
- лабораторії (мікробіологічна та фізико-хімічна) ;
- адміністративні приміщення;
- роздягальні;
- приміщення прийому їжі.

					<i>МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ</i>				
<i>Зм.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>					
<i>Розроб.</i>		<i>Пашина К.О</i>				<i>Стадія</i>	<i>Арк</i>	<i>Аркушів</i>	
<i>Конс.</i>						<i>Д</i>	<i>79</i>	<i>122</i>	
<i>Керівн..</i>		<i>Громнадська М. О.</i>			<i>РОЗДІЛ 5. БУДІВЕЛЬНА ЧАСТИНА</i>			<i>КПІ ім. Ізгоря Сікорського, ФБТ</i>	

Висота приміщень становить 4,2 м, крок колон 6 м, проліт будівлі 18 м. Фундамент будівлі міцний, із залізобетону. Стіни підприємства побудовані із газоблоку, перегородки між приміщеннями із гіпсокартону, який вкритий матеріалом, стійким до дії миючих та дезінфікуючих засобів, високих температур та вологи.

Вхід персоналу до чистих приміщень здійснюється через шлюзи для персоналу. Передача сировини, матеріалів та напівпродуктів до чистих приміщень здійснюється через передаточні шлюзи.

На підприємстві розміщено 2 роздягальні – жіноча та чоловіча. Вони обладнані душовими та санвузлами. Також при вході в роздягальні розміщено умивальники. Для кожного працівника передбачена наявність двох шаф – для власного одягу та для технологічного. Вхід до приміщень виробничих зон здійснюється лише через роздягальні.

Наявність вікон на підприємстві не передбачена. Повітря до виробничих зон подається через вентиляцію.

На підприємстві передбачена наявність двох аварійних виходів.

5.2 Теплопостачання

Система теплопостачання підприємства формується з урахуванням технологічних потреб та вимог до мікроклімату у виробничих і допоміжних приміщеннях. Для забезпечення стабільної подачі теплової енергії передбачають використання власної теплоелектроцентралі, що відповідає вимогам ДБН В.2.5-39:2008 [58]. Як теплоносії застосовують водяну пару температурою близько 130 °С ДСТУ 8907:2019 [59]. Одночасно проектують схеми збирання конденсату та його повернення на повторне використання. Опалення виробничих і допоміжних приміщень забезпечує необхідний мікроклімат згідно з ДСанПіН 3.3.6.042-99 [60].

Для визначення необхідної кількості тепла для опалення будівлі використаємо формулу (1):

										Арк.
										80
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ					

$$Q_{\text{буд}} = q_0 \cdot (t_{\text{вн}} - t_{\text{зов}}) \cdot V_{\text{буд}}, (1)$$

де q_0 – питома теплова характеристика будівлі (0,4-0,6 Вт/(м³·К) для допоміжних та 0,2-0,4 Вт/(м³·К) для виробничих приміщень), $t_{\text{вн}}$ – розрахункова внутрішня температура, $t_{\text{зов}}$ – температура зовнішнього повітря у найхолоднішу п'ятиденку, а $V_{\text{буд}}$ – об'єм будівлі.

$$Q_{\text{буд}} = 0,4 \cdot (20 - (-21)) \cdot 2500 = 41 \text{ кДж}$$

5.3 Вентиляція

Система вентиляції на підприємстві призначена для забезпечення в приміщеннях нормативних метеорологічних параметрів та рівня чистоти повітря відповідно до технологічних і санітарних вимог. Комбіновані схеми вентиляції формують шляхом встановлення механічних пристроїв подавання та видалення повітря для кожного приміщення окремо, при цьому системи місцевої та загальнообмінної вентиляції розміщують автономно.

Кратність повітрообміну у загальнообмінних системах визначають згідно з санітарними нормами та видами виробничих процесів. Для ферментаційних відділень та інших технологічних ділянок кратність приймається відповідно до НПАОП 0.00-1.81-18. Розрахункова температура повітря у приміщенні визначається з урахуванням нормативної температури робочої зони, параметрів припливного повітря та коефіцієнта теплового розподілу, який залежить від типу виробничого відділення згідно з ДСТУ-Н Б В.2.5-67:2014 [61]. Якщо технологічний процес супроводжується виділенням вологи, повітрообмін визначають за вологоутворенням з використанням розрахунку різниці вологовмісту припливного повітря та повітря робочої зони.

Для витяжної вентиляції застосовують осьові або відцентрові вентилятори, а відведення повітря здійснюється через мережу повітропроводів та вентиляційні шахти, що забезпечують належну аеродинаміку системи. Особливістю вентиляційних систем у чистих приміщеннях є підвищені вимоги до асептики, які встановлені вимогами GMP.

											Арк.
											81
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4.111.00.00 ПЗ						

5.4 Водопостачання

Система водопостачання підприємства забезпечує покриття господарсько-побутових та виробничих потреб, при цьому розрахункові витрати води визначаються за технологічними нормами відповідно до вимог ДБН В.2.5-74:2013 для води питної якості [62]. На виробничих ділянках основну частину водоспоживання становить технологічна вода, яка використовується для охолодження обладнання, зокрема ферментерів, компресорів, теплообмінних апаратів тощо.

Вода для охолодження циркулює в оборотному контурі з урахуванням поповнення втрат, що виникають унаслідок випаровування і становлять орієнтовно 4-5 % добового обороту системи [63].

Для виробничих потреб використовується вода очищена та вода для ін'єкцій. Вода очищена готується шляхом грубого очищення води технічної з подальшим фільтруванням, пом'якшенням та демінералізацією на установці зворотного осмосу. Воду для ін'єкцій отримують шляхом дистиляції води очищеної.

Оскільки цикл виробництва є безперервним, перебої у водопостачанні повинні бути відсутні.

Для забезпечення аварійних потреб передбачають проміжні ємності для зберігання технологічної води, проектування яких виконується відповідно до вимог ДБН В.1.1-7:2016 [64].

5.5 Каналізація

Даний об'єкт виробництва регулюється вимогами ДБН В.2.5-75:2013 «Каналізація. Зовнішні мережі та споруди» [65]. На виробництві доцільно організувати роздільну систему каналізації, що забезпечує окреме відведення виробничих стічних вод до очисних споруд та зливових вод – до природних водних потоків. У місті розташоване підприємство ПрАТ «Азот». До його

										Арк.
										82
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ					

очисних станцій направляються стічні води, після чого вони очищаються та зливаються у річку Дніпро.

На території підприємства прокладена система промислово-господарської каналізації. Каналізаційні мережі виконано зі сталевих труб, а зливи оснащені чавунними каналізаційними стояками. У приміщеннях встановлено зливні трубопроводи у вигляді коротких відводів, обладнаних запірною арматурою та гідрозатворами відповідно до ДБН В.2.5-64:2012 [66].

5.6 Енергопостачання

Енергопостачання підприємства здійснюється електромережою АТ «Черкасиобленерго». Найбільше електроенергії споживають двигуни реакторів, компресорні агрегати, сушарки, а також насосні станції. Більшість цього обладнання живиться від ліній напругою 10 кВ, тоді як допоміжні системи отримують електроживлення від цехових трансформаторів із напругою 220/380 В.

Електропостачання виробництва проектується згідно з ДСТУ 9324:2025 [67].

					<i>МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ</i>	Арк.
<i>ЗМН</i>	<i>АРК</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		83

РОЗДІЛ 6 СТАРТАП-ПРОЄКТ

6.1 Резюме стартап-проєкту

Стартап-проєкт – виробництво гіалуронової кислоти для медичного застосування «Hyaluronic Med».

Метою даного проєкту є забезпечення різних фармацевтичних підприємств якісною сировиною для виготовлення медичних виробів на основі гіалуронової кислоти. Для конкретизації мети стартап-проєкту сформовано резюме (табл 6.1).

Таблиця 6.1 – Резюме стартап-проєкту

Показник	Характеристика
1. Сутність ідеї	Виготовлення гіалуронової кислоти для медичного застосування з використанням продуценту <i>Streptococcus zooepidemicus</i>
2. Наявність аналогів або прототипів ідеї	Аналоги в Україні відсутні, у світі є багато аналогів проєкту
3. Основна потреба, яку задовольнить реалізований стартап	Забезпечення людей високоякісними препаратами гіалуронової кислоти
4. Ступінь розробленості технології реалізації	Готова технологія
5. Класифікація продукту стартапу за міжнародною класифікацією товарів	Клас 5: Фармацевтичні, медичні та ветеринарні препарати
6. КВЕД, до якого може належати дане виробництво	Клас 21.20 – "Виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів"

МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ

Зм.	Арк.	№ докум	Підпис	Дата				
Розроб.		Пащина К.О			РОЗДІЛ 6. Стартап-проєкт	Стадія	Арк	Аркушів
Конс.		Погребняк А.Ю.				Д	84	122
Керівн.		Грамнадська М. О.				КПІ ім. Ізгоря Сікорського, ФБТ		

Продовження таблиці 6.1

7. Очікувана потужність стартапу	Мале підприємство
8. За масштабом виробництва	Серійне виробництво
9. За рівнем спеціалізації	Вузкопрофільне
10. За ресурсами, що споживатимуться	Працемістке, матеріаломістке, капіталомістке
11. За чисельністю персоналу	Мале підприємство
12. Органи управління при реалізації стартапу	Національні
13. Бажане географічне розташування - потужностей стартапу; - офісу стартапу; - збутової мережі; - постачальників комплектуючих.	Потужності - місто Черкаси, офіс - місто Київ, Збутова мережа - ринок України та Європи, постачальники комплектуючих - Україна, Китай та країни Європи
14. Місце ідеї у ланцюжку цінностей інноваційного процесу	Впровадження та комерціалізація
15. Гранична корисність ідеї стартапу	Підвищення доступності високоякісної гіалуронової кислоти на світовому ринку
16. Бізнес-модель стартапу	B2B
17. Конкуренти вітчизняні	Відсутні

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

85

Продовження таблиці 6.1

18. Конкуренти іноземні	<p>Bloomage Biotech, “Medical-Grade HA” — ≈ 180 000–260 000 грн/кг.</p> <p>Contipro, “Sodium Hyaluronate Pharma-Grade” — ≈ 260 000–320 000 грн/кг.</p> <p>HTL Biotechnology, “Injectable-Grade HA” — ≈ 320 000–400 000 грн/кг.</p>
19. Ключові фактори успіху стартапу	Відсутність конкурентів на ринку України, ціна, висока якість
20. Споживачі (основні на етапі впровадження, групи, орієнтовна чисельність)	Фармацевтичні підприємства
21. Планова кількість продукту розробки для першого етапу реалізації	120 кг за рік
22. Мінімальна кількість виробництва за методом точки беззбитковості	2 кг
23. Споживачі на етапі розвитку	Фармацевтичні підприємства
24. Споживачі на етапі зрілості	Фармацевтичні підприємства
25. Конкурентна ціна на продукт стартапу	160000 грн/кг

Таблиця 6.2 – Аналіз загроз та можливостей зовнішнього середовища

	Загрози	Можливості
Економіка		
1. Інфляція	Зниження собівартості продукції	Можливість експорту продукції за вигідним курсом при стабільному внутрішньому виробництві.
2. Висока капіталомісткість виробництва	Високі фінансові витрати	Можливість залучення іноземних інвестицій у біотехнологічний сектор.
3. Поява нових конкурентів	-Зниження цін на продукцію -Необхідність постійних інвестицій у маркетинг	-вдосконалення технологій виробництва та підвищення ефективності. -розвиток партнерств, кооперацій і кластерів у галузі біотехнологій.
Політика		
4. Нестабільна політична ситуація в країні	-Руйнування підприємства внаслідок дій ворога -відмова іноземних інвесторів	-Підтримка біотехнологічних підприємств через державні гранти, пільги та програми
5. Військовий стан	-зменшення робочої сили за рахунок мобілізації чоловіків -збільшення податків	-автоматизація виробництва

Продовження таблиці 6.2

Науково-технічний прогрес			
6.	Розвиток технологій	Збільшення кількості конкурентів	-Розробка більш продуктивних продуцентів -удосконалення технології отримання гіалуронової кислоти
Географія			
7.	Місце розташування підприємства	-висока вартість доставки в різні регіони	-відкриття нових вакансій -розвиток транспортної та логістичної інфраструктури

Аналіз факторів зовнішнього середовища наведено в табл. 6.3

Таблиця 6.3 – Аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища

Фактор	Переваги	Недоліки
Конкуренти	Постійне удосконалення технологій виготовлення продукції, розширення асортименту продукції на підприємстві, розвиток нових партнерств з підприємствами, удосконалення якості продукції	Зниження собівартості продукції та збільшення потреби інвестицій в рекламу

Продовження таблиці 6.3

Постачальники	Легкість і невисока собівартість доставки сировини та матеріалів від українських постачальників.	Довготривала і дороговартісна доставка спеціального обладнання.
Посередники	Можливість продавати продукцію у невеликих кількостях, а не великими партіями. Співпраця з фармацевтичними підприємствами	Посередники додають свою маржу до вартості товарів, що може зробити співпрацю дорожчою. Використання посередників обмежує прямий контакт із виробником, що ускладнює індивідуальне налаштування рішень або вирішення складних технічних питань.
Споживачі	Єдиний продукт серед споживачів на ринку України Перспектива збільшення масштабів виробництва	Фінансова нестабільність

Аналіз зацікавлених сторін наведено у табл. 6.4

Таблиця 6.4 – 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	5	5	5
Постачальник:	-	-	-
Постачальники сировини	5	4	4,5
Постачальники матеріалів	5	4	4,5
Постачальники обладнання	5	4	4,5
Споживачі:	-	-	-
Українські фармацевтичні підприємства	5	4	4,5
Робітники	5	4	4,5
Іноземний ринок	5	3	4
Зовнішнє середовище			
Політичні структури	3	3	3
Суб'єкти економічного середовища	5	3,5	4,25
Власники географічних об'єктів	3	1	2
Об'єкти НТП	3,5	3	3,25

В результаті аналізу внутрішнього середовища, визначено його переваги й недоліки (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 – Переваги і недоліки внутрішнього середовища

	Переваги	Недоліки
Виробництво	Можливість отримати сертифікати GMP, ISO9001:2015 та інших стандартів	Високі капіталовкладення та довготривала розробка відповідної документації
Організація	Можливість набору молодого ініціативного персоналу	Довготривале навчання працівників
Обладнання	Нове сучасне біотехнологічне обладнання, за допомогою якого забезпечується автоматизація процесів виробництва та підвищується якість продукції	Потреба у висококваліфікованому персоналі
Наукові дослідження	Покращення якості продукту, його виходу та швидкості напрацювання	Довготривалість та висока вартість наукових досліджень
Місце розташування	Відносно безпечний регіон, персонал може легко дістатись робочого місця за короткий час.	Проблеми з набором кадрів

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

92

6.3. Визначення ключових факторів успіху проекту

На основі аналізу факторів зовнішнього та внутрішнього оперативного середовища визначаються ключові фактори успіху стартапу з виробництва гіалуронової кислоти медичного призначення. Ці фактори відображають ті аспекти діяльності підприємства, на які воно може безпосередньо впливати в процесі виробництва, управління та реалізації продукції. Визначення таких факторів дозволяє зосередити увагу на найбільш значущих напрямках розвитку, що забезпечують конкурентоспроможність і стабільність на ринку. Ключові фактори успіху подано в діаграмі Шонфільда.

Таблиця 6.6 – Оцінка характеристик за методом Шонфільда

Характеристика	Коефіцієнт вагомості характеристики	Оцінка характеристик		
		Наша продукція	Конкурент А	Конкурент Б
Розмір партій	0,2	4	3	2
Якість продукції	0,5	5	4	5
Дотримання вимог GMP	0,2	4	3	4
Пакування	0,1	2	2	3

Таблиця 6.7 – Оцінка характеристик з урахуванням коефіцієнту вагомості

Характеристика	Банальна оцінка характеристик		
	Наша продукція	Конкурент А	Конкурент Б
Розмір партій	0,8	0,6	0,4
Якість продукції	2,5	2	2,5
Дотримання вимог GMP	0,8	0,6	0,8
Пакування	0,2	0,2	0,3

З отриманих даних формуємо діаграму Шонфільда

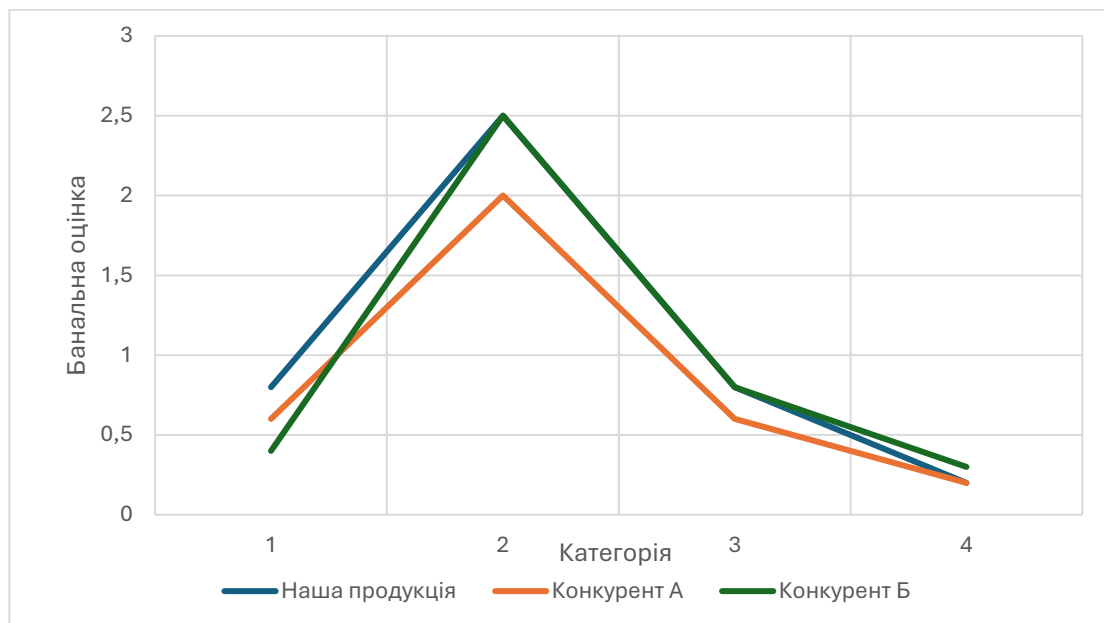


Рис. 6.1. Порівняння конкурентних переваг підприємства з конкурентами

З діаграми Шонфільда видно, що якість продукції нашого підприємства та відповідність вимогам GMP знаходиться на рівні з конкурентами, в той час як ціна є нашою сильною стороною. Потрібно працювати для покращення показників, аби ставати кращими.

Формуємо перспективи розвитку проекту (табл. 6.8)

Таблиця 6.8 – Варіанти розвитку ідеї стартапу

Варіант	Стислий опис можливого розвитку
1. Вихід на міжнародний ринок	Отримання міжнародних сертифікацій (CE, ISO, FDA), розширення збуту, залучення іноземних партнерів, збільшення доходів.
2. Співпраця з українськими фармацевтичними компаніями	Контракти на поставку гіалуронової кислоти як сировини, спільні проекти, стабільні обсяги продажу.

Продовження таблиці 6.8

3. Партнерство з університетами та науковими центрами	Проведення досліджень, покращення технології виробництва, розробка нових форм гіалуронової кислоти.
---	---

Для оцінки ринкових можливостей стартапу проведено класифікацію потенційних споживачів гіалуронової кислоти медичного призначення (табл. 6.9).

Таблиця 6.9 – Класифікація потенційних споживачів

Критерій	Значення
Юридична особа	
1. Форма власності	державне, приватне
2. КВЕД	21.20. Виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів
3. За потужністю	Малі, середні, великі
4. За масштабом виробництва	Серійні, масові
5. За рівнем спеціалізації	Вузькопрофільні, комбіновані
6. За ресурсами, що споживаються	Працемісткі, матеріаломісткі, капіталомісткі
7. За чисельністю персоналу	Малі, середні, великі
8. За сферою діяльності	Виробничі, комерційні
9. За приналежністю капіталу і контролю	Національні
10. За географічним розташуванням	Україна, Європа
11. За віддаленістю органів управління	Національні
12. За характером господарської діяльності	Промислові, фармацевтичні
13. За рівнем технологічної цілісності	Провідні, дочірні
14. За долею іноземного капіталу	З іноземними інвестиціями
15. За формуванням статутного капіталу	Унітарні, корпоративні

Продовження таблиці 6.10

3. Виробники офтальмологічних і ортопедичних препаратів	Потреба у спеціалізованих формах гіалуронової кислоти (різна молекулярна маса, ступінь очищення) для використання в артропластиках, очних краплях і внутрішньосуглобових ін'єкціях.
---	---

Для конкретизації постійного клієнта формуємо паспорт клієнта (табл. 6.11)

Таблиця 6.11 – Паспорт потенційного клієнта

Характеристика	Значення
Організаційно-правова форма	Товариство з обмеженою відповідальністю
Класифікація: за потужністю за чисельністю персоналу за обсягом виробництва за сезонністю виробництва	Малі, середні, великі Малі, середні, великі Малі, середні, великі Позасезонні
Розташування	Україна та країни Європи
Вид продукту, який потрібен даному споживачеві	Субстанція гіалуронової кислоти
Призначення придбані розробки	Виробництво препаратів на основі гіалуронової кислоти

Продовження таблиці 6.11

Кваліфікація персоналу підприємства робочі службовці керівники	Професійно технічна чи фахова освіта Фахова та вища освіта Вища освіта у відповідній галузі
Потенційний обсяг споживання розробки	Партія
Хто приймає рішення про придбання розробки	Керівник установи

Сформовано плановий обсяг продукції на рік (табл. 6.12)

Таблиця 6.12 – Запланований обсяг реалізації стартап-продукту

	Січень 2026	Січень 2026	Січень 2026	Січень 2026	Січень 2026	Січень 2026	Січень 2026	Січень 2026	Січень 2026	Січень 2026	Січень 2026	Січень 2026
Запланований обсяг, кг	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

6.5. Ціна інноваційної пропозиції на ринку

Проаналізовано проектні ціни продажу товару (табл.6.13)

Таблиця 6.13 – Проектні ціни продажу ідеї, технології, методики, програми

Найменування товару	Планові обсяги продажу		Аналоги, прототипи	
	Кількість, кг.	Ціна, грн/кг	Кількість, кг.	Ціна, грн/кг
Субстанція гіалуронової кислоти	120	160000	-	200000

Таблиця 6.14 – Розрахунок ціни

Продукт	Параметри						Ціна
	Якість		Пакування		Дотримання вимог GMP		
	Бали	Коефіцієнт вагомості	Бали	Коефіцієнт вагомості	Бали	Коефіцієнт вагомості	Один бал =354
Аналог	70	0,5	40	0,2	45	0,3	20000
Новий	75	0,5	40	0,2	50	0,3	21416

З даного методу бачимо, що ціна продукту найвища серед усіх, проте буде недоцільним установити ціну на товар, вищу, ніж у конкурентів, тому дана модель не підходить для нашого стартап-проєкту.

Розрахунок собівартості проєкту з оподаткуванням та ін. наведено в табл. 6.15

Таблиця 6.15 – Калькуляція собівартості стартап-продукту

Етап розробки / елемент собівартості	Кількісний показник	Вартісний показник
Сировина, матеріали	-	670000
Амортизація	-	598500
Заробітна плата і нарахування (ЄСВ)	-	17500000
Електроенергія, паливо	-	61760

Оцінка забезпечення проєкту основними засобами, оборотними засобами та трудовими ресурсами наведено в табл. 6.16, 6.17 та 6.18 відповідно

										Арк.
										100
ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата	МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ					

Таблиця 6.16 – Забезпеченість проекту основними засобами

Місце ОЗ у технологічному процесі	Назва ОЗ	Повна початкова вартість ОЗ	Плановий період експлуатації ОЗ	Очікуваний постачальник	Джерело фінансування придбання
Будівля	Готове виробниче приміщення	15000000	40	-	Кредит/ Власні кошти/ інвестиції
Додаткове обладнання	Інвентар	10000	2	-	
	Комп'ютерна техніка	250000	5	ТОВ «Фокстрот»	
	Лабораторне обладнання	800000	10	Erkaya Instruments	
Основне обладнання	Ферментер	500000	7	ТОВ «Промвіт»	
	Інокулятор	200000	7	Flowtam	
	Реактор з перемішувачим пристроєм	135000	10	ТОВ «Термо-Паб»	
	Збірник	250000	10	ТОВ «Стройторгсервис»	
	Центрифуга	30000	6	ТОВ «Altair»	
	Установка для ультрафільтрації	160000	10	JX Filtration	
	Мембранний фільтр	3000	10	Sartorius	
	Сушарка	235000	6	Tekhniko	
Всього		17123000			

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4/11.00.00 ПЗ

Арк.

101

Таблиця 6.17 – Забезпеченість проекту оборотними фондами

Група ОБФ	Назва	Норма витрат на рік,	Ціна, грн/од	Очікуваний постачальник	Джерело фінансування
Сировина і матеріали	Сировина для поживних середовищ	500000 грн	-	Sigma Aldrich	Кредит/ Власні кошти/ Гранти
	Ізопропіловий спирт	100 л	130 грн/л	INEOS	
	Пакувальні матеріали	150000 грн	-	-	
Паливо, електроенергія	Електроенергія	90 МВт	686,23 грн/МВт	ТОВ «Черкасиобленерго»	
Всього:			1051800		

Таблиця 6.18 – 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	Фахова освіта	23000	Кредит/ Власні кошти/ Гранти
	Інженер	4	Вища освіта	24000	
	Менеджер	2	Вища освіта	22000	
Робочі допоміжні	Вантажник	8	Професіона технічна освіта	20000	Кредит/ Власні кошти/ Гранти
	Комірник	2	Професіона технічна освіта	21000	

Продовження таблиці 6.18

Спеціалісти	Головний техолог	2	Вища освіта	30000	Кредит/ Власні кошти/ Гранти
	Контролер з якості	4	Вища освіта	26000	
	Біотехнолог	4	Вища освіта	28000	
	Хімік	4	Вища освіта	28000	
	Мікробіолог	4	Вища освіта	28000	
Молодший персонал обслуговування	Лаборант	3	Фахова освіта	21000	
	Прибиральник	2	Загальна середня освіта	16000	
Керівники	Генеральний директор	1	Вища освіта, досвід роботи на керівній посаді фарм. Виробництва більше 3 років	55000	
	Начальник виробництва	1	Вища освіта, досвід роботи на керівній посаді фарм. Виробництва більше 3 років	42000	
	Начальник складу	1	Вища освіта	36000	

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

103

Продовження таблиці 6.18

Керівники	Начальник відділу контролю якості	1	Вища освіта, досвід роботи у сфері контролю якості більше 3 років	38000	Кредит/ Власні кошти/ Гранти
	Фінансовий директор/бухгалтер	1	Вища освіта	36000	
Всього				1236000	
Військовий збір (5%)				61800	
ПДФО (18%)				222480	
Всього з урахуванням податків (на місяць)				1520280	
Всього з урахуванням податків (на рік)				18243360	

Заключним етапом в оцінці вартісних показників стартап-проекту є оцінка його за техніко-економічними показниками (табл. 6.19)

Таблиця 6.19 – Техніко-економічні показники проекту

Показники	Одиниця виміру	Умовне позначення, формула розрахунку	Розраховане значення
1. Річний обсяг реалізації ідеї, технології, методики	кг	В	120
2. Середньорічна чисельність персоналу за списком	Осіб	$Ч_{сп} = Ч_{яв} \times К_{пер}$	
Процес розробки			1
Процес реалізації			38
3. у тому числі	Осіб		
Основних			10
Допоміжних			10
Спеціалістів			18

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата
-----	-----	----------	--------	------

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

104

Таблиця 6.20 – 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	Формування ідеї	Людські, інформаційні	1 день	-
	Формування команди для розробки проекту		1 місяць	-
	Аналіз ринку		7 днів	-
Реалізація ідеї	Розробка технології виробництва	Людські, інформаційні, фінансові	3 місяці	50000
	Розрахунок економічних показників		1 місяць	30000
	Проведення наукових досліджень		3 місяці	200000
	Пошук інвесторів		3 місяці	-
	Набір персоналу		2 місяці	2000
	Укладання договорів з постачальниками сировини та обладнання		3 місяці	5000
Впровадження у виробництво	Закупка сировини, обладнання та матеріалів	Людські, інформаційні, фінансові	10 днів	2058000

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

106

Продовження таблиці 6.20

	Установка обладнання		14 днів	50000
	Валідація технологічного процесу		1 місяць	100000
Масова реалізація	Отримання міжнародних сертифікатів якості	Людські, інформаційні, фінансові	1 рік	10000
	Укладання договорів з клієнтами		6 місяців	15000
	Налаштування масового виробництва		1 місяць	35000

Таблиця 6.21 – Системний аналіз бізнес-процесів стартапу

Функції	Елементи										
	Розробник ідеї	Генеральний директор	Фінансовий директор	Начальник відділу контролю якості	Головний технолог	Начальник виробництва	Хімік	Мікробіолог	Біотехнолог	Основний персонал	Допоміжний персонал
Формування ідеї	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Формування команди для розробки проекту	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Аналіз ринку	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Розробка технології виробництва	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Продовження таблиці 6.21

Розрахунок економічних показників	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Проведення наукових досліджень	-	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-
Пошук інвесторів	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Набір персоналу	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Укладання договорів з постачальниками сировини та обладнання	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Закупка сировини, обладнання та матеріалів	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Установка обладнання	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Валідація технологічного процесу	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-
Отримання міжнародних сертифікатів якості	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Укладання договорів з клієнтами	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Налаштування масового виробництва	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

108

6.6. Ризики стартап-проекту та методи управління ними

Таблиця 6.22 – Ризики інноваційної розробки

Стадія реалізації стартап-проекту	Бізнес-процеси	Зовнішні ризики	Внутрішні ризики
Формування ідеї	Формування команди для розробки проекту	Складнощі з пошуком кадрів	Відсутність зацікавленості персоналу у реалізації проекту, конфлікт інтересів
	Аналіз ринку	Інфляція	Розповсюдження зібраної інформації
Реалізація ідеї	Розробка технології виробництва	-	Помилки в процесі розробки
	Розрахунок економічних показників	Банкротство	Помилки в процесі розрахунку
	Проведення наукових досліджень	-	Отримання незадовільних результатів, не виправдання витрат
	Пошук інвесторів	Відсутність зацікавленості інвесторів	Складнощі з пошуком інвесторів
	Набір персоналу	Складнощі з пошуком кадрів через конкуренцію на ринку праці	Набір некваліфікованого персоналу, конфлікти в колективі

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

109

Продовження таблиці 6.22

	Укладання договорів з постачальниками сировини та обладнання	Помилки в договорах	
Впровадження у виробництво	Закупка сировини, обладнання та матеріалів	Висока вартість продукції	Неналежна якість поставлених сировини, матеріалів та обладнання
	Установка обладнання	-	Неналежна установка, вихід обладнання з ладу
	Валідація технологічного процесу	-	Помилки в процесі реалізації, що може призвести до повторного проведення валідації
Масова реалізація	Отримання міжнародних сертифікатів якості	Корупція	Тривалість процесу через потребу у відповідному документальному забезпеченні, а також у пер
	Укладання договорів з клієнтами	Юридичні помилки	Можливість банкрутства

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

110

Таблиця 6.23 – Ризики інноваційної розробки та ймовірність їх настання

Види ризиків	Назва ризику	Ймовірність настання	Вплив на очікуваний результат
Зовнішні ризики			
Політико-законодавчий ризик	Зміна регуляторних вимог до виробництва	Середній	Необхідність переробки документації, затримка реєстрації, збільшення витрат
Макроекономічний ризик	Інфляція, подорожчання сировини	Високий	Зростання собівартості, зменшення рентабельності, потреба в додатковому фінансуванні
Природно-екологічний ризик	Проблеми з водою та електропостачанням	Високий	Потреба в закупівлі генераторів та бурінні власної свердловини
Науково-технічний ризик	Поява більш ефективної технології	Низький	Падіння конкурентоспроможності продукту, потреба в модернізації процесу
Соціально-демографічний ризик	Нестача кадрів	Середній	Уповільнення розробки, збільшення навантаження на персонал, затримка проекту
Внутрішні ризики			
Фінансовий ризик	Нестача інвестицій	Високий	Призупинення проекту, скорочення бюджету, неможливість реалізації виробництва

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

111

Продовження таблиці 6.23

Виробничий ризик	Поломка обладнання	Середній	Зупинка технологічного процесу, втрати продукції, додаткові витрати на ремонт
Управлінський ризик	Прийняття помилкових рішень	Середній	Неправильний розподіл ресурсів, затримка етапів, втрата конкурентних переваг
Виробничий ризик	Звільнення ключових фахівців	Середній	Втрата експертизи, потреба в навчанні нових працівників, уповільнення проекту
Виробничий ризик	Помилки масштабування	Низький	Низький вихід продукту, невідповідність якості, потреба в повторній оптимізації
Інформаційний ризик	Втрата даних, кібератака	Низький	Компрометація конфіденційної інформації, зупинка діяльності, репутаційні втрати

Таблиця 6.24 – План заходів з управління ризиками

Назва ризику	Метод управління ризиком	Відповідальні виконавці	Період виконання / застосування методу	Очікувані результати від впровадження
Політико-законодавчий ризик (зміна регуляторних вимог)	Постійний моніторинг вимог GMP, FDA, ISO	Генеральний директор, розробник	Постійно	Уникнення штрафів, затримок реєстрації, адаптація документації

Продовження таблиці 6.24

Макроекономічний ризик (інфляція, подорожчання сировини)	Диверсифікація постачальників, укладання довгострокових контрактів	Фінансовий директор	Щоквартально	Зменшення залежності від коливання цін, контроль собівартості
Природно-екологічний ризик (перебої з електро- та водопостачанням)	Резервні джерела енергії, дублювання систем	Головний технолог	Перед запуском і щорічно	Безперервність роботи, мінімізація простоїв
Науково-технічний ризик (поява кращої технології)	Технологічний аудит	Біотехнолог	Раз на 1–2 роки	Підтримка конкурентоспроможності, можливість швидкого модернізування
Соціально-демографічний ризик (нестача кадрів)	Співпраця з університетами, система навчання	Керівник виробництва	Постійно	Формування кадрового резерву, зменшення залежності від ринку праці
Фінансовий ризик (нестача інвестицій)	Створення резервного фонду, залучення грантів	Розробник проєкту	Перед запуском, щорічно	Забезпечення ліквідності, фінансова стійкість

ЗМН	АРК	№ докум.	Підпис	Дата

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Арк.

113

Продовження таблиці 6.24

Виробничий ризик (поломка обладнання)	Регламентне техобслуговування, сервісні контракти	Головний технолог	За графіком ТО	Зменшення аварійних зупинок, продовження ресурсу обладнання
Управлінський ризик (помилкові рішення)	Багаторівневе узгодження рішень	Розробник проєкту	Постійно	Оптимальний розподіл ресурсів, зменшення стратегічних помилок
Ризик персоналу (звільнення ключових фахівців)	Система мотивації, наставництво, дублювання функцій	Начальник виробництва	Постійно	Утримання ключових спеціалістів, швидка заміна кадрів
Техніко-технологічний ризик (помилки масштабування)	Валідація процесів, поетапне збільшення об'ємів	Головний технолог	На етапі масштабування	Забезпечення якості продукту, стабільність виходу

Висновки до стартап-проєкту

Розроблено стартап проєкт виробництва гіалуронової кислоти для медичного застосування.

Проведено аналіз загроз та можливостей зовнішнього та внутрішнього середовища, а також за діаграмою Шонфільда визначено, що ключовими факторами успіху проєкту є висока якість продукції, низька ціна а також висока відповідність вимогам GMP у порівнянні з конкурентами.

					<i>МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ</i>	<i>Арк.</i>
<i>ЗМН</i>	<i>АРК</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		<i>114</i>

Не дивлячись на високу вартість закупівлі сировини та обладнання, підприємство є прибутковим, період повернення капіталовкладень становить 5 років.

Проаналізовано ризики даного стартап-проекту, а також запропоновано методи управління ними.

Отримані дані свідчать про перспективність реалізації ідеї стартап-проекту в майбутньому та його ймовірну успішність.

					<i>МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ</i>	<i>Арк.</i>
<i>ЗМН</i>	<i>АРК</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		<i>115</i>

ВИСНОВКИ

1. В якості продуцента обрано високопродуктивний штам *Streptococcus zooepidemicus* SZ07, який має максимальний вихід продукту 29,38 г/л. Розглянуто його морфологію, культуральні та фізіолого-біохімічні ознаки

2. Обґрунтовано вибір основних технологічних рішень процесу: використання методів багатоступеневої очистки для отримання високоякісного продукту, який відповідає фармакопейним вимогам.

3. Розроблено технологічну та апаратурну схему виробництва, основними стадіями якого є: напрацювання посівного матеріалу, виробничий біосинтез, осадження гіалуронової кислоти, її змішування з силікагелем, фільтрація, ультрафільтрація, стерилізуюча фільтрація та сублимаційне сушіння.

4. Наведено будівельну схему виробництва з позначенням основних матеріальних потоків виробництва.

5. Розроблено стартап-проект виробництва гіалуронової кислоти, в якому розрахована собівартість продукції, яка становить 160 000 грн/кг. Плановий рівень рентабельності становить 21,19%, потужність виробництва – 120 кг за рік.

МД162.БТ-4 111.00.00 ПЗ

Зм.	Арк.	№ докум	Підпис	Дата				
Розроб.		Пашина К.О.			ВИСНОВКИ	Стадія	Арк	Аркушів
Конс.						Д	116	122
Керівн.		Грамнадська М. О.				КПІ ім. Ігоря Сікарського, ФБТ		

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Microbial Hyaluronic Acid Production: A Review / M. Serra et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28, no. 5. P. 2084.
2. Cleveland Clinic medical professional. Hyaluronic Acid: What It Is, Benefits, How To Use & Side Effects. *Cleveland Clinic*. URL: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22915-hyaluronic-acid>
3. Spectrum Chemical Mfg. Corp. Sodium Hyaluronate, EP : Specification S1954 [Електронний ресурс]. – https://www.spectrumchemical.com/media/sd/S1954_SD.pdf
4. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».
5. Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Порядок управління медичними відходами, у тому числі вимоги щодо безпечності для здоров'я людини під час утворення, збирання, зберігання, перевезення, оброблення таких відходів»: Наказ МОЗ України від 31.10.2024 № 1827. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1938-24#Text>
6. Про охорону атмосферного повітря : Закон України від 16.10.1992 № 2707-XII : станом на 8 серп. 2025 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2707-12#Text>
7. В Р. Д., І Б. Л. КЛАСИФІКАЦІЯ ВИРОБНИЧИХ ПРИМІЩЕНЬ. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3558/klasifikaciya-virobnichix-primishhen>
8. Global Hyaluronic Acid Market Size & Outlook, 2025-2030. URL: <https://www.grandviewresearch.com/horizon/outlook/hyaluronic-acid-market-size/global>.

					МД162.БТ-4111.00.00 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ докум	Підпис	Дата				
Розроб.		Пащина К.О.			СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	Стадія	Арк	Аркушів
Конс.						Д	117	122
Керівн.		Грамнадська М. О.				КПІ ім. Ізгоря Сікорського, ФБТ		

