

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»
Факультет біомедичної інженерії
Кафедра трансляційної медичної біоінженерії**

«На правах рукопису»
УДК

До захисту допущено:
Завідувач кафедри
_____Олександр БЕСАРАБ
«__» _____ 2024 р.

**Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра
за освітньо-професійною програмою «Регенеративна та біофармацевтична
інженерія»
зі спеціальності 163 «Біомедична інженерія»
на тему: «Біоінженерний проєкт лабораторії для моделювання шляхів
ультразвуквої стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії»**

Виконав:
студент II курсу, групи БФ-21мп
Солоп Дмитро Олександрович

Науковий керівник:
Доктор філософії, доцент кафедри ТМБ
Мотроненко Валентина Василівна

Рецензент:
К.т.н., старший викладач каф. біоенергетики,
біоінформатики та екобіотехнології
Зубченко Людмила Сергіївна

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

Київ – 2024 року

Пояснювальна записка

до дипломного проєкту

**на тему: «Біоінженерний проєкт лабораторії для моделювання шляхів
ультразвуквої стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії»**

Київ – 2024

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Факультет біомедичної інженерії
Кафедра трансляційної медичної біоінженерії

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Спеціальність: 163 – Біомедична інженерія

Освітньо-професійна програма «Регенеративна та біофармацевтична інженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. завідувача кафедри
трансляцій медичної
біоінженерії

_____Олександр БЕСАРАБ

«_____» _____ 2023 р.

ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту
Солопу Дмитру Олександровичу
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема дисертації: Біоінженерний проєкт лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії, науковий керівник дисертації Доктор філософії, доцент кафедри ТМБ Мотроненко Валентина Василівна, затверджені наказом по університету від «06» листопада 2023 р. № 5161-с.
2. Термін подання дисертації здобувачем «10» січня 2024 р.
3. Об'єкт дослідження: наукове обґрунтування технологічного рішення проєктування лабораторії для дослідження ультразвукової стимуляції процесів у біомедичній інженерії.
4. Предмет дослідження: розробка лабораторії для проведення досліджень в сфері застосування методів ультразвукової стимуляції в біомедичній інженерії.
5. Перелік завдань, які потрібно розробити: 1. Обґрунтувати ефективність та важливість використання ультразвукової стимуляції в біоінженерних процесах та розробки лабораторії для проведення досліджень в даній області на території України. 2. Спроєктувати лабораторію для проведення досліджень по використанню способів ультразвукової стимуляції біоінженерних процесів. 3. Розробити систему забезпечення якості в лабораторії по дослідженню ультразвукової стимуляції біоінженерних процесів. 4. Оцінити ризики запропонованої технології проведення лабораторних досліджень та провести їх перспективну валідацію. 5. Розробити стартап-проєкт по впровадженню запропонованої технології.

6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу: Технологічна схема лабораторії (А1), Схема компоновки приміщення та обладнання лабораторії (А1), Схема логістичних потоків в лабораторії (А1).
7. Консультанти розділів дисертації: не передбачено робочим навчальним планом.
8. Дата видачі завдання: «2» листопада 2023 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Аналіз літературних по ультразвуковій обробці	28.10.23 – 01.11.23	
2	Пошук нормативно-технічної документації для забезпечення реалізації проєкту лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції	02.11.23 – 05.11.23	
3	Технологія проведення ультразвукової обробки та забезпечення контролю якості	06.11.23 – 12.11.23	
4	Технологічна схема виробництва	13.11.23 – 16.11.23	
5	Схема компоновки приміщень	17.11.23 – 22.11.23	
6	Схема потоків сировини та персоналу	23.11.23 – 26.11.23	
7	Оцінка ризиків	27.11.23 – 28.11.23	
8	Розробка стартап-проєкту	29.11.23 – 03.12.23	
9	Оформлення роботи	04.12.23 – 07.12.23	
10	Підготовка до захисту МД	08.12.23 – 25.12.23	

Здобувач:

студент гр. БФ-21мп _____

Дмитро СОЛОП

Науковий керівник

дисертації: _____

Валентина МОТРОНЕНКО

доцент каф. ТМБ

АНОТАЦІЯ

Магістерська дисертація має обсяг 88 сторінок, де міститься 1 рисунок та 15 таблиць. Загалом опрацьовано 69 джерел.

Актуальність: Дослідження спрямоване на створення та впровадження першої в Україні лабораторії, спеціалізованої на дослідженні та моделюванні процесів, зумовлених ультразвуковою стимуляцією в біофармацевтичній інженерії. Проєкт передбачає високотехнологічне обладнання та інноваційний підхід для вивчення впливу ультразвуку на біологічні процеси. Розроблений проєкт лабораторії визначається як унікальний, оскільки враховує найновіші технології та міжнародні стандарти.

Aspergillus awamori є визнаним об'єктом досліджень та виробництва у біотехнологічній сфері. Висока продуктивність цього гриба, його здатність до виробництва різноманітних ферментів і біологічно активних сполук, а також легкість генетичної модифікації роблять його привабливим об'єктом для розвитку нових технологій. *Aspergillus awamori* відзначається високою стійкістю до стресових умов та широким спектром застосувань у виробництві біопродуктів, біопалив, антибіотиків та інших біотехнологічних продуктів. Його унікальні властивості роблять його цінним ресурсом для наукових досліджень та практичного використання в сучасних біотехнологіях.

В рамках завдань проєкту було розроблено та впроваджено систему забезпечення якості на підприємстві, спеціально призначену для досліджень ультразвукової стимуляції. Ця система враховує високі стандарти та вимоги, пов'язані з біоінженерними процесами у біофармацевтичній інженерії. Оцінка ризиків та їх перспективна валідація були проведені систематично і комплексно. Цей етап дозволяє ідентифікувати, класифікувати та ефективно управляти ризиками, пов'язаними із запропонованою технологією ультразвукової стимуляції. Проведені дослідження та аналіз дозволяють гарантувати високий ступінь надійності та безпеки розробленого проєкту в умовах сучасного біотехнологічного виробництва.

Процес реалізації стартап-проєкту передбачає необхідність привертання інвестицій у розмірі 21 млн грн для успішного впровадження та функціонування лабораторії. Ці кошти будуть використані на придбання сучасного обладнання, наукові дослідження та створення інфраструктури.

Цей проєкт має стратегічне значення для розвитку біотехнологічної галузі в Україні та відкриває нові можливості для наукових відкриттів та інновацій в галузі біофармацевтики.

Ключові слова: ультразвукова стимуляція, проєктування лабораторії, система якості, технологічна схема, оцінка ризиків, технологія виробництва.

SUMMARY

The master's thesis has a volume of 88 pages, which contains 1 figure and 15 tables. A total of 69 sources were processed.

Relevance: The research is aimed at creating and implementing the first laboratory in Ukraine, specialized in research and modeling of processes caused by ultrasound stimulation in biopharmaceutical engineering. The project involves high-tech equipment and an innovative approach to studying the impact of ultrasound on biological processes. The developed project of the laboratory is defined as unique, as it takes into account the latest technologies and international standards.

Aspergillus awamori is a recognized object of research and production in the biotechnological field. The high productivity of this mushroom, its ability to produce various enzymes and biologically active compounds, as well as the ease of genetic modification make it an attractive object for the development of new technologies. *Aspergillus awamori* is characterized by high resistance to stress conditions and a wide range of applications in the production of bioproducts, biofuels, antibiotics and other biotechnological products. Its unique properties make it a valuable resource for scientific research and practical use in modern biotechnologies.

As part of the project's tasks, a quality assurance system was developed and implemented at the enterprise, specially designed for ultrasound stimulation research. This system takes into account the high standards and requirements associated with bioengineering processes in biopharmaceutical engineering. Risk assessment and their prospective validation were carried out systematically and comprehensively. This stage allows you to identify, classify and effectively manage the risks associated with the proposed ultrasound stimulation technology. The conducted research and analysis allow to guarantee a high degree of reliability and safety of the developed project in the conditions of modern biotechnological production.

The start-up project implementation process requires attracting investments in the amount of UAH 21 million for the successful implementation and functioning of

the laboratory. These funds will be used for the purchase of modern equipment, scientific research and the creation of infrastructure.

This project is of strategic importance for the development of the biotechnology industry in Ukraine and opens up new opportunities for scientific discoveries and innovations in the field of biopharmaceuticals.

The **purpose** of the dissertation: designing a laboratory for the study of ultrasonic stimulation of processes in biopharmaceutical engineering is to create a specialized scientific environment that will provide researchers and specialists in the biopharmaceutical industry with the necessary means for conducting high-quality experiments and research in the field of ultrasonic stimulation.

The **object** of the study is the scientific justification of the technological solution for the design of the laboratory for the study of ultrasound stimulation.

The **subject** of research is the development and optimization of methods of using ultrasound in biopharmaceutical technologies.

Scientific novelty of the obtained results. The first comprehensive development and implementation of a laboratory specialized in modeling and studying ultrasound stimulation in biopharmaceutical engineering in Ukraine is proposed.

Keywords: ultrasonic stimulation, laboratory design, quality system, technological scheme, risk assessment, production technology.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	12
РОЗДІЛ 1 «ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ СТИМУЛЯЦІЇ БІОІНЖЕНЕРНИХ ПРОЦЕСІВ».....	15
1.1 Вибір технічного рішення.....	15
1.2 Вибір дослідного об'єкта	16
1.3 Стан проблеми в Україні.....	18
1.4 Проектування лабораторії.....	20
1.5 Обґрунтування використання ультразвуку	22
1.6 Методи Моделювання та Симуляції Ультразвукових Процесів	25
1.7 Проблематика при використанні комп'ютерного моделювання	26
1.8 Оцінка впливу параметрів ультразвуку на результати біосинтезу	27
1.9 Виклики та Перспективи Ультразвукової Стимуляції в Біофармацевтиці	28
Висновки до розділу 1	29
РОЗДІЛ 2. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИНУ, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ	30
Висновки до розділу 2	34
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ПРОЄКТУ ЛАБОРАТОРІЇ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ШЛЯЇВ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПРОЦЕСІВ.....	35
3.1 Характеристика ультразвукової лабораторії та продукту що виробляється.....	35
3.2 Технологічна схема та опис стадій виробничого процесу.....	39
3.3 Обґрунтування компоновки приміщень та обладнання з розподілом за класами чистоти	47
3.4 Обґрунтування потоків сировини	49

БФ2111.31.40.001 ПЗ				
Вим	Аркуш	№ докум.	Підпис	Дата
Розробив		Солоп Д.О.		
Перевірів		Мотроненко В.В.		
Реценз.		Зубченко Л.С.		
Н. Контр.				
Затвердив		Бесараб О.Б.		
			Стадія	Аркуш
				10
			Аркушів	88
КПІ ім. Ігоря Сікорського				
ФБМІ				

3.5 Обґрунтування потоків персоналу	49
Висновки до розділу 3	50
РОЗДІЛ 4. СИСТЕМА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ.....	51
4.1 Рекомендації щодо оцінки якості продукції	51
4.2 Рекомендації по контролю якості на проміжних етапах виробництва:.....	52
4.3 Рекомендації щодо контролю якості кінцевого продукту	54
Висновки до розділу 4.	56
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ВИРОБНИЧИХ РИЗИКІВ	58
Висновки до розділу 5.	66
РОЗДІЛ 6. СТАРТАП-ПРОЄКТ	67
6.1 Резюме стартап-проєкту.....	67
6.2 Детальний ринковий аналіз реалізації проєкту.....	70
6.3 Розрахунок фінансових показників.....	76
6.4 Розробка ринкової стратегії стартап проєкту.....	77
Висновки до розділу 6.	78
ВИСНОВКИ	79
СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	81

ВСТУП

Ультразвукова стимуляція є одним з найпотужніших інструментів у сучасній біофармацевтичній інженерії, відкриваючи нові перспективи в області дослідження процесів, які пов'язані з ліками та іншими біологічними матеріалами[1].

Проектування лабораторії для дослідження ультразвукової стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії є надзвичайно важливим кроком в розвитку цієї області. Така лабораторія забезпечує науковцям інфраструктуру та засоби для проведення досліджень, експериментів та аналізу даних, що стосуються використання ультразвуку в біофармацевтиці. Вона створює сприятливе середовище для співпраці між дослідниками, фахівцями з фармацевтичної технології та інженерами, спрямоване на вирішення складних завдань, пов'язаних з розробкою нових методів та оптимізацією існуючих процесів[1,2].

Актуальність дисертації полягає в тому, що розвиток біофармацевтичних технологій переживає період інтенсивного росту та інновацій. Використання біотехнологічних процесів у виробництві лікарських засобів стає все більш поширеним, і це вимагає нових підходів та методик, зокрема у сфері моделювання та оптимізації процесів.

Ультразвукова стимуляція виявляється потужним інструментом для вдосконалення біофармацевтичних процесів. Вона може впливати на різноманітні аспекти, включаючи ріст та активність мікроорганізмів, ферментативну активність, та інші ключові параметри, що впливають на виробництво біологічних продуктів[3].

В Україні існує значна потреба у розвитку та впровадженні новітніх технологій у галузі біотехнологій. Здійснення біоінженерного проєкту лабораторії для ультразвукової стимуляції процесів у біофармацевтичній

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

інженерії може внести вагомий вклад у покращення якості та ефективності виробництва біологічних препаратів.

Мета дисертації: проєктування лабораторії для дослідження ультразвукової стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії полягає в створенні спеціалізованого наукового середовища, що надасть дослідникам та фахівцям з біофармацевтичної галузі необхідні засоби для проведення високоякісних експериментів та досліджень у сфері ультразвукової стимуляції біоінженерних процесів та їх впливу на живі клітини.

Відповідно до мети необхідно виконати наступні задачі:

1. Обґрунтування ефективності та важливості використання ультразвукової стимуляції в біоінженерних процесах та розробка лабораторії для проведення досліджень в даній області на території України.
2. Спроєктувати лабораторію для проведення досліджень по використанню способів ультразвукової стимуляції біоінженерних процесів.
3. Розробити систему забезпечення якості в лабораторії по дослідженню ультразвукової стимуляції біоінженерних процесів.
4. Оцінити ризики запропонованої технології проведення лабораторних досліджень та провести їх перспективну валідацію.
5. Розробити стартап-проєкт по впровадженню запропонованої технології.

Об’єкт дослідження – наукове обґрунтування технологічного рішення проєктування лабораторії для дослідження ультразвукової стимуляції у біомедичній інженерії.

Предмет дослідження – розробка лабораторії для проведення досліджень в сфері застосування методів ультразвукової стимуляції в біомедичній інженерії.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	13
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Наукова новизна отриманих результатів. Запропонована перша в Україні комплексна розробка для впровадження лабораторії, спеціалізованої на моделюванні та вивченні ультразвукової стимуляції в біофармацевтичній інженерії.

Обсяг і структура дисертації. Обсяг магістерської дисертації складає 88 сторінок. Робота складається з шести розділів: аналіз літературних джерел, нормативно-технічна документація проектування лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції процесів, технологія виробництва проекту лабораторії, система контролю якості, оцінка виробничих ризиків, та стартап проекту, також містить вступ, висновки та літературні джерела. Дисертація містить 1 ілюстрацію, та 15 таблиць. Перелік опрацьованих джерел складає 69.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	14
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 1 «ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ СТИМУЛЯЦІЇ БІОІНЖЕНЕРНИХ ПРОЦЕСІВ»

Ультразвукова стимуляція стала перспективним інструментом у біоінженерії, особливо в контексті моделювання та оптимізації біофармацевтичних процесів. За останні роки вона привернула увагу дослідників та фахівців як потужний інструмент для підвищення ефективності та контролю над різними аспектами виробництва біологічних продуктів[4].

Одним із ключових аспектів використання ультразвуку у біоінженерії є його вплив на мікроорганізми, зокрема гриби *Aspergillus awamori*, які володіють великим потенціалом для виробництва різноманітних біопродуктів. В даному розділі обґрунтовується вибір ультразвуку як фактора стимуляції біоінженерних процесів та вивчається його вплив на ключові аспекти вирощування та виробництва *Aspergillus awamori* в контексті біофармацевтичної інженерії.

В галузі використання ультразвукової стимуляції для біоінженерних процесів в Україні це є відносно новим явищем. Практичне застосування ультразвуку в біофармацевтичній інженерії є унікальним напрямком в дослідженнях та може стати ключовим внеском у вдосконалення національних технологій виробництва біологічних препаратів та біофармацевтичних продуктів. Такий підхід відкриває нові можливості для розвитку високотехнологічних та інноваційних рішень, які можуть вирішити актуальні завдання в області біотехнологій в Україні, забезпечуючи її активну участь у глобальних тенденціях біоінженерних наук[5].

1.1 Вибір технічного рішення

Розглянемо процес вибору технічного рішення для реалізації ультразвукової стимуляції в біоінженерних процесах, зокрема для грибів *Aspergillus awamori* в контексті біофармацевтичної інженерії. Враховуючи

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	15
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

унікальність дослідження в Україні та актуальність застосування ультразвуку в цій сфері, важливо детально розглянути різні аспекти технічного вирішення даної задачі.

Першим етапом вибору технічного рішення є визначення технічних вимог до системи ультразвукової стимуляції. Важливо розглянути такі параметри, як інтенсивність ультразвуку, частота хвиль, час обробки та методи контролю. Технічні вимоги повинні бути адаптовані до особливостей *Aspergillus awamori* та вимог біофармацевтичних процесів. Однією з ключових аспектів є вибір відповідного ультразвукового обладнання. Різні типи ультразвукових генераторів та перетворювачів можуть мати різний вплив на мікроорганізми[6,7].

Забезпечення оптимізації, контролю та моніторингу є важливим етапом. Налаштування параметрів, таких як температура, рН, концентрація поживних речовин та інші. Важливо враховувати взаємозв'язок між ультразвуковим впливом та умовами культивування для досягнення оптимальних результатів. Потрібно розробити методи діагностики та вимірювання для ефективного відстеження змін у ферментативній активності, рості та інших параметрах в умовах ультразвукового впливу[8].

Екологічні аспекти і питання безпеки також мають враховуватись при побудові технічного рішення. Необхідно визначити можливі ризики та розробити заходи забезпечення безпеки як для персоналу, так і для довкілля.

Визначення технічного рішення є ключовим етапом у впровадженні ультразвукової стимуляції в біоінженерні процеси. Збалансований підхід до вибору технічного рішення дозволяє досягти оптимальних результатів у виробництві біологічних продуктів.

1.2 Вибір дослідного об'єкта

Aspergillus awamori — це наукова назва того, що приблизно до 2013 року вважалося типом чорного *Aspergillus* (чорний кодзі). Завдяки міжнародному

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	16
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

дослідженню 2013 року чорний кодзі, який використовується для виготовлення аваморі та сьочу, тепер зазвичай називають науковою назвою *Aspergillus luchuensis*[9].

Міцеліальний гриб *Aspergillus awamori* визначається своєю унікальною здатністю виробляти різноманітні ферменти, метаболіти та біологічно активні речовини, що робить його привабливим об'єктом для дослідження в контексті біоінженерії та біофармацевтичної інженерії. Сам гриб відзначається високою продуктивністю та швидкістю росту. Цей гриб здатний ефективно виробляти біопродукти в короткі терміни, що робить його вигідним об'єктом для індустріального виробництва[10].

Здатність виробляти різноманітні ферменти, такі як амілази, протеази, фосфоліпази та лігази, розширює його застосування в багатьох галузях, включаючи харчову, фармацевтичну та біотехнологічну промисловість. У харчовій промисловості для гідролізу крохмалю часто застосовують досліджуваний гриб для виробництва амілаз. Гриб виробляє вітамін В12, що використовується у фармацевтичній промисловості та як добавка до харчових продуктів. Також не варто забувати про його високу толерантність до ультразвукової стимуляції, що робить його ідеальним об'єктом для вивчення впливу цього методу на біоінженерні процеси[68].

Значну роль у виборі також відіграло виробництво метаболітів та біологічно активних речовин, а також прив'язка до біополімерних матеріалів. Гриб виробляє метаболіти та біологічно активні речовини, такі як антиоксиданти та антимікробні сполуки. Це підвищує його фармацевтичну цінність відносно інших аналогів та робить його цікавим об'єктом для отримання біофармацевтичних продуктів. *Aspergillus awamori* виробляє різноманітні метаболіти, такі як глютамінат та цитринат, що можуть мати потенційний інтерес у фармацевтиці та медичній біотехнології. Ефективна прив'язка гриба до біополімерних матеріалів, таких як ксилановмісні гідрогелі,

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	17
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

розширює його можливості для вирощування в біореакторах та іммобілізації в процесах біофармацевтичного виробництва[11,68].

Aspergillus awamori є видом гриба, який використовується у фармацевтичній індустрії для виробництва ферментів та інших корисних біологічно активних речовин. Основним методом використання цього гриба є ферментація, де він виробляє та виділяє різноманітні ферменти, які використовуються у виробництві фармацевтичних препаратів та біотехнологічних продуктів. *Aspergillus awamori* може бути модифікований генетично для виробництва специфічних біологічно активних речовин, таких як білки, антитіла або інші біотехнологічні продукти, які використовуються в медицині. Гриб *Aspergillus awamori* може виділяти антибіотики, які можуть мати застосування в фармацевтиці для лікування або профілактики інфекційних захворювань. Ферменти, вироблені *Aspergillus awamori*, можуть бути використані для покращення ефективності ензимної терапії в лікуванні різних захворювань[12,68].

1.3 Стан проблеми в Україні

На теперішньому етапі Україна стикається з відсутністю значущих досліджень та лабораторій у сфері ультразвукової стимуляції біоінженерних процесів, зокрема в контексті використання грибів, таких як *Aspergillus awamori*, у біофармацевтичній інженерії. Воно впливає з обмежень та відсутності відповідних наукових інфраструктурних об'єктів.

У країні відсутні дослідницькі лабораторії, спеціалізовані на біоінженерних дослідженнях та експериментах, зокрема в галузі застосування ультразвуку у біофармацевтичному виробництві. Це заважало налагодженню вивчення та впровадженню передових технологій в цій сфері[13].

Низька усвідомленість важливості ультразвукової стимуляції та використання грибів *Aspergillus awamori* у біофармацевтичних процесах також призвела до відсутності попиту на дослідження в цьому напрямку в Україні.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	18
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Відсутність обізнаності щодо переваг та потенціалу цих методів обмежує розвиток даного напрямку в країні.

Окрім того, в Україні відсутні аналогічні дослідження та практичний досвід, що ускладнює розробку новітніх технологій в цій області. Відсутність попередніх робіт та добре розроблених методик змушує починати роботу "з нуля", що вимагає більше часу та ресурсів для досягнення значущих результатів[14].

У більш розвинених країнах, таких як США, Європейські країни та Китай, вже відзначається значний прогрес у використанні ультразвуку для оптимізації біологічних процесів, зокрема в біофармацевтиці.

В світовій практиці використання ультразвуку в біоінженерії вже знайшло широке застосування в області виробництва біологічних препаратів та фармацевтичних продуктів. Дослідження та експерименти в цих країнах продовжуються, спрямовані на розширення можливостей та покращення ефективності ультразвукової стимуляції в біофармацевтичній інженерії[15].

Україна, у свою чергу, вступає в цей напрямок досліджень з відкритим поглядом на використання ультразвуку для покращення біологічних процесів у виробництві фармацевтичних та біотехнологічних продуктів. Активізація наукових та прикладних досліджень у цій сфері в Україні свідчить про важливість цього напрямку та прагнення до вдосконалення біотехнологічних практик національної промисловості.

В порівнянні зі світовим рівнем, Україна має потенціал стати інноваційним гравцем у сфері ультразвукових технологій в біофармацевтиці, забезпечуючи не лише внутрішній прогрес, але й вносячи вагомий вклад у глобальні дослідження та розвиток цієї галузі.

З урахуванням цих обставин, розробка та створення лабораторії для моделювання ультразвукової стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії є надзвичайно актуальною та перспективною ініціативою в українському науково-дослідному просторі.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	19
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1.4 Проектування лабораторії

Проектування лабораторії для вивчення ультразвукової стимуляції біоінженерних процесів, зокрема вирощування та обробки грибів *Aspergillus awamori*, вимагає системного та комплексного підходу, щоб забезпечити оптимальні умови для проведення досліджень. Потрібно дотримуватись таких умов при проектуванні приміщення:

Простір та зонування. Визначення оптимального простору для лабораторії є першочерговим завданням. Приміщення повинно бути достатньо великим для розташування необхідного обладнання та легко зонованим для проведення різних етапів дослідження, таких як вирощування та обробка грибів[16].

Біореактори для Вирощування. Необхідно встановити біореактори з контрольованою атмосферою та можливістю моніторингу та регулювання параметрів культури, таких як температура, вологість, рН та концентрація поживних речовин.

Ультразвукове Обладнання. Лабораторія повинна бути оснащена високоякісним ультразвуковим обладнанням для проведення досліджень з ультразвуковою стимуляцією грибів. Це включає ультразвукові трансдюсери, генератори та системи контролю параметрів ультразвукового впливу.

Система Моніторингу та Діагностики. Необхідно встановити систему для моніторингу та діагностики параметрів культури грибів. Це може включати автоматизовані системи збору даних про ріст, ферментативну активність та інші важливі показники[17-18].

Системи Безпеки та Санітарії. Важливо враховувати вимоги до безпеки та санітарії в лабораторії. Забезпечення чистоти та відповідних умов для вирощування міцелію грибів та подальшої обробки є важливим кроком.

Робочі Поверхні та Інфраструктура. Забезпечення лабораторії необхідними робочими поверхнями, зручними для проведення експериментів

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

та обробки матеріалів. Також важливо враховувати інфраструктуру для зберігання та обробки витратних матеріалів.

Технічна Підтримка та Обслуговування. Забезпечення належної технічної підтримки та обслуговування усього обладнання для запобігання можливим неполадкам та забезпечення надійності експериментів[19].

Система вентиляції в лабораторії має ключове значення для надходження та фільтрації чистого повітря у робочу зону. Ця система повинна постачати постійний потік чистого повітря, фільтрувати його за допомогою ефективних фільтрів (наприклад, HEPA-фільтрів) та забезпечувати додаткове знезараження, таке як УФ-обробка.

Ефективна вентиляція повинна охоплювати не лише основний обсяг лабораторії, але й зони робочих місць та приладів. Регулювання температури, вологості та рециркуляція повітря дозволяють створити оптимальні умови для експериментів. Крім того, важливо встановити систему моніторингу для вимірювання рівнів забруднення повітря та автоматичної реакції на будь-які зміни. Всі компоненти системи повинні відповідати стандартам безпеки та чистоти в лабораторії. Ефективна вентиляційна система гарантує успішність експериментів та дотримання високих стандартів безпеки[20].

Проектування лабораторії передбачає спеціальну зону для персоналу, де вони можуть ефективно та безпечно переодегатися в чистий одяг перед входом у лабораторну область. Ця зона включає гардероб для зберігання спеціального захисного одягу, а також приміщення для дезінфекції рук та взуття перед входом у чисту лабораторійну зону. Важливі аспекти включають комфорт та безпеку персоналу, врахування протоколів щодо коректного використання захисного одягу та дотримання логістики руху для ефективного переодегання. Ця зона є необхідною для забезпечення чистоти та безпеки в робочій зоні лабораторії.

Проектування лабораторії повинно бути спрямоване на створення інфраструктури, яка відповідає всім вимогам для проведення досліджень з

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	21
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ультразвуковою стимуляцією біоінженерних процесів на базі грибів *Aspergillus awamori*.

1.5 Обґрунтування використання ультразвуку

Ультразвук – це звукові хвилі з частотою, що перевищує верхній поріг слухового сприйняття людини (приблизно 20 кГц). Використання ультразвуку в біоінженерії та біомедицині відкриває широкі перспективи для модифікації та покращення біологічних процесів[21].

Ультразвук, з явищем якого ми стикаємося в повсякденному житті у медицині, індустрії та наукових дослідженнях, набуває все більшого значення в біоінженерії та біофармацевтиці. Його потенціал для оптимізації та покращення біологічних процесів стає предметом глибокого вивчення та дослідження. Використання ультразвукової стимуляції в біоінженерії має перспективи впливати на клітинні та молекулярні рівні, відкриваючи нові можливості для підвищення ефективності біофармацевтичних процесів[22].

Ультразвукові хвилі можуть істотно змінювати параметри дифузії в клітині. Відомо, що клітинна мембрана виступає як квазіефективна мембрана зі змінними властивостями в часі. Ультразвук під впливом енергії хвиль призводить до інтенсивного перемішування розчину мікропотоками, що розглядаються як додатковий бар'єр для транспорту молекул. Це призводить до зменшення товщини квазидифузійних шарів і збільшення інтенсивності потоку речовин через мембрану. Ультразвук може підсилювати активність дифузійних процесів через мікропотоки, що виникають внаслідок неоднорідностей в розподілі інтенсивності хвиль, а також через вплив акустичного тиску, кавітації та інших ефектів.

На молекулярному рівні ультразвук впливає на ферменти, субстрати та їх взаємодію. Локальне підвищення температури, спричинене ультразвуком, може впливати на швидкість каталізу. Низькочастотний ультразвук може змінювати фізико-хімічні властивості білків, не порушуючи їхньої структурної цілісності.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	22
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Ультразвукові хвилі можуть впливати на структури петель та доменів, змінюючи активність ферментів. Це може призводити до прискорення контакту між ферментом і субстратом. Крім того, ультразвук може змінювати характеристики субстратів. В таблиці 1 наведено основні фактори, які можуть впливати на активність ферментів під час обробки ультразвуком.

Таблиця 1.1. Основні фактори, які можуть впливати на активність ферментів під час обробки ультразвуком

Фермент/процес	Ключові результати ультразвукової обробки	Основний фактор впливу
Алкалаза [23]	При обробці ультразвуком при 80 Вт протягом 4 хв, за якої активність ферменту збільшувалася на 5,8 % порівняно з контролем. Дещо збільшилася кількість триптофану на поверхні алкалази, збільшилася кількість α -спіралей на 5,2 % та зменшила кількість випадкових спіралей на 13,6 %[28]	Зміна характеристик ферменту
Ферментоліз рисових білків [24]	Багаточастотний енергетичний ультразвук та попередні лужні обробки покращили кількість елюції рисових білків і ступінь гідролізу. Обробка забезпечила скорочення часу ферментолізу. Атомно-силова мікроскопія показала, що поєднання цих методів руйнує мікроструктури та зменшує розмір частинок рисового білку.	Вплив на конформацію та структуру субстрату

Ферментоліз кукурудзяного глютенного борошна [25]	Використання ультразвуку збільшує константу швидкості розкладу (kA) на 7,3 %	Збільшення спорідненості між ферментом та субстратом
Інтвертаза [26]	Завдяки використанню ультразвуку швидкість каталізу при концентрації субстрату в 1,0 М зросла з 0,2 до 0,3 ммол/хв.	Руйнування неактивних кластерів субстрату за рахунок руйнування водневих зв'язків
Амілаза [27]	При температурах 30-40 °С активність ферментативного каталізу під дією ультразвуку була в три рази вищою ніж без нього[29].	Зменшення сили впливу змін температури на активність фермента

Ультразвук низької інтенсивності виявляє стимулюючий ефект на біологічні процеси, зокрема на масоперенос ферментів, що призводить до підвищення їх активності у деяких випадках навіть до 2,5 разів. Це стимулювання ферментативних реакцій пов'язане зі змінами проникності клітинних мембран в ультразвуковому полі. Позитивний вплив ультразвуку спостерігається при малій інтенсивності, де виникають мікропотоки, які істотно покращують умови дифузії через мембрану клітини. Значно важливіше врахувати, що висока інтенсивність ультразвуку може спричинити денатурацію білків та утворення вільних радикалів, що негативно впливає на ферментативну активність[30].

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	24
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Ультразвук низької інтенсивності може впливати на живі клітини, не приводячи до їх загибелі. Його вплив залежить від ряду факторів, таких як морфологія клітин, будова клітинної стінки та умови культивування. Ультразвук може викликати пошкодження клітинних мембран (сонопорація), що може призводити до лізису, некрозу чи апоптозу. Також спостерігається стимуляція ендоцитозу та транспорту речовин, які не пройшли б клітинну мембрану при звичайних умовах. Є свідчення, що ультразвук може впливати на мембранний потенціал клітин, що призводить до активації мембранних кальцієвих каналів та підвищення концентрації кальцію всередині клітини.

Ультразвук високої інтенсивності має антимікробний ефект, викликаючи невідновлювальні пошкодження клітин. З іншого боку, ультразвук низької інтенсивності стимулює стійку кавітацію та спричиняє пошкодження клітин, які можуть успішно відновитись. Такі зміни у стані мікробних клітин, спричинені ультразвуком, сприяють збільшенню швидкості росту та підвищенню кількості продуктів метаболізму. Серед механізмів цієї стимуляції варто відзначити руйнування скупчень клітин, збільшення проникності мембран, поліпшення умов культивування та стимуляцію розмноження мікробних клітин.

1.6 Методи Моделювання та Симуляції Ультразвукових Процесів

Розглядаються різні підходи до моделювання та аналізу ультразвукових явищ у біологічних системах. Вивчаються математичні моделі, що описують розповсюдження ультразвукових хвиль в тканинах, враховуючи їхню складну структуру та властивості. Аналізуються чисельні методи, такі як метод скінченних елементів і метод граничних елементів, для ефективною симуляції впливу ультразвуку на біологічні системи[31].

Особлива увага приділяється моделям взаємодії ультразвуку з різними структурами тканин, клітинами та біохімічними об'єктами. Вивчається потенціал цих моделей для прогнозування впливу ультразвуку на різні

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

біологічні процеси та фізіологічні властивості. Також розглядаються прогностичні моделі, спрямовані на передбачення результатів ультразвукової стимуляції в біофармацевтичних процесах. Експериментальні дані використовуються для валідації математичних моделей, аналізується їхня точність та порівняння з реальними результатами[31-32].

Застосування розглянутих методів та моделей до конкретного проєкту включає аналіз впливу ультразвуку на процеси зростання та ферментативну активність *Aspergillus awamori*. Розділ також досліджує можливості оптимізації ультразвукового впливу на біоінженерні системи з метою підвищення ефективності та результативності процесів.

1.7 Проблематика при використанні комп'ютерного моделювання

При використанні комп'ютерного моделювання для оцінки впливу ультразвуку на процеси біосинтезу можуть виникати деякі проблеми. Деякі з них включають:

Складність моделювання. Моделювання впливу ультразвуку на процеси біосинтезу може бути складним завданням. Врахування всіх важливих фізичних, хімічних та біологічних взаємодій може вимагати великої кількості обчислювальних ресурсів та складних математичних моделей.

Достовірність даних. Для успішного моделювання необхідні достовірні та точні дані про властивості матеріалів, фізичні параметри ультразвуку та процеси біосинтезу. Недостатньо точні дані можуть призвести до неточних результатів моделювання [33].

Недостатня знання про фізичні процеси. Врахування всіх аспектів ультразвукової взаємодії з біологічними системами може вимагати глибокого розуміння фізичних принципів. Відсутність повного розуміння може призвести до некоректного моделювання та неточних результатів.

Обмеження моделей. Комп'ютерні моделі мають свої обмеження, і їх результати можуть не завжди повністю відповідати реальним умовам. Моделі

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	26
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

можуть спрощувати складність біологічних процесів або не враховувати всі взаємодії та фактори, що впливають на результати.

Валідація результатів. Після отримання результатів моделювання, їх необхідно валідувати та порівнювати з експериментальними даними. Валідація може бути складним процесом, оскільки реалістичне відтворення умов експерименту в моделі може бути викликом [34].

Обмеження обчислювальних ресурсів. Складні моделі можуть вимагати значних обчислювальних ресурсів та часу для їх виконання. Обмеженість ресурсів може обмежувати масштабність моделей та точність результатів.

1.8 Оцінка впливу параметрів ультразвуку на результати біосинтезу

Оцінка впливу параметрів ультразвуку на результати біосинтезу є важливою складовою комп'ютерного моделювання. Дослідження різних параметрів ультразвуку дозволяє з'ясувати їх вплив на ефективність та якість біосинтезу біомолекул. Ключові параметри ультразвуку, які можуть бути оцінені:

Інтенсивність ультразвуку. Це міра енергії, яка передається ультразвуковими хвилями до біологічної системи. Висока інтенсивність може сприяти підвищенню швидкості реакцій та покращенню виходу біосинтезу.

Частота ультразвуку. Частота визначає кількість коливань ультразвукової хвилі за одиницю часу. Різні частоти можуть мати різний вплив на біосинтез, залежно від особливостей біологічної системи та властивостей реагентів [35].

Тривалість впливу. Це час, протягом якого ультразвукові хвилі діють на біологічну систему. Він може варіюватися від коротких імпульсів до тривалих експозицій. Тривалість впливу може впливати на кінетику реакцій та ефективність біосинтезу.

Геометрія та конфігурація ультразвукової системи. Форма та розміри ультразвукових датчиків, їх розташування відносно біологічної системи, а

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	27
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

також властивості середовища, в якому вони знаходяться, можуть впливати на розподіл ультразвукової енергії та інтенсивність впливу.

Використання комп'ютерного моделювання дозволяє систематично оцінити вплив цих параметрів та прогнозувати оптимальні умови для досягнення бажаних результатів біосинтезу. Підходяща комбінація параметрів може сприяти підвищенню виходу продукту, скороченню часу реакції, покращенню якості та ефективності біосинтезу біомолекул [36].

1.9 Виклики та Перспективи Ультразвукової Стимуляції в Біофармацевтиці

Аналіз впливу ультразвуку на біофармацевтичні процеси демонструє, що ця технологія відіграє ключову роль у вдосконаленні різноманітних аспектів виробництва. Основний акцент робиться на вирішенні викликів, які виникають під час використання ультразвукової стимуляції, та висвітленні перспектив для подальшого розвитку цієї технології в біофармацевтиці [37-38].

Вплив ультразвуку на біофармацевтичні процеси, зокрема на ріст та ферментативну активність *Aspergillus awamori*, розглядається як ключовий елемент дослідження. Основна мета - визначити ефективність ультразвукової стимуляції та її потенційний вплив на виробничі параметри.

У контексті оптимізації ультразвукового впливу акцентується на важливості налагодження параметрів стимуляції для досягнення максимальної продуктивності та якості процесів в біофармацевтиці.

Дослідження також включає в себе розгляд викликів, пов'язаних із впливом ультразвуку на клітинні мембрани та можливість денатурації білків, і визначення шляхів їхнього подолання через адаптацію та оптимізацію технологій ультразвукової стимуляції [39].

Подальший розділ включає аналіз перспектив використання ультразвуку в біофармацевтиці, що дозволяє підкреслити значущі можливості для підвищення ефективності виробництва та покращення якості продукції.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	28
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Висновки до розділу 1

На основі проведеного обґрунтування використання ультразвукової стимуляції в біоінженерних процесах можна зробити висновок про перспективність та необхідність впровадження цієї технології в біофармацевтичній інженерії.

Виявлено, що ультразвукова стимуляція може ефективно впливати на біологічні системи, зокрема на ріст та ферментативну активність грибів *Aspergillus awamori*. Забезпечення оптимальних умов ультразвукової стимуляції, таких як частота та інтенсивність, стає важливим етапом для досягнення високих показників якості та кількості отриманої продукції.

Обґрунтовано, що вплив ультразвуку на клітинні мембрани та фізико-хімічні властивості біологічних систем може бути корисним для підвищення проникності та активності ферментів. Водночас, детально розглянуті можливі виклики, пов'язані зі змінами в структурі та функціях біологічних систем під впливом ультразвуку.

Загальний висновок полягає в тому, що використання ультразвукової стимуляції в біоінженерних процесах є обґрунтованим та має потенціал покращити результативність виробництва біологічних продуктів. Подальше наукове та технологічне розвиток в цьому напрямку відкриває перспективи для вдосконалення методів та засобів управління біофармацевтичними процесами за допомогою ультразвукової технології.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	29
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 2. НОРМАТИВНО-ТЕХНІЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ НА СИРОВИНУ, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ТА НА ГОТОВУ ПРОДУКЦІЮ

Дотримання стандартів і норм діючої нормативно-технічної документації на сировину, проміжні продукти та готову продукцію при проектуванні лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії представляє собою ключовий аспект процесу виробництва та проектування в цілому. Дана документація містить в собі всі необхідні вимоги та стандарти, які мають дотримуватись під час створення, виробництва та подальшої обробки отриманого нами результату[40].

Для сировини, яку ми будемо використовувати в наших дослідах, а саме гриби *Aspergillus awamori* з їх подальшим вирощуванням і обробкою їх ультразвуком, потрібно дотримуватись вимог до чистоти, якості та стабільності сировини, а також до методів контролю та аналізу. Відповідно до встановлених стандартів якості та стабільності, проміжні продукти також підлягають до цього контролю.

Отриманий кінцевий результат, тобто досліджені та розраховані зразки такою підлягають під свою нормативно-технічну документацію, які включають в себе умови зберігання та дотримання якості та безпеки цього продукту. Документація також містить норми про зберігання, транспортування та утилізацію відпрацьованого матеріалу.

Відповідно всіх цих норм нормативно-технічної документації, вони мають на меті забезпечення якості та безпеки робочого процесу, їх обробки та подальшого зберігання у стерильних умовах, а також для виконання всіх вимог законодавства при отриманні кінцевого результату. Документація є основою для контролю за процесом виробництва за забезпечує високий рівень якості кінцевого результату, що є важливим пунктом при дослідженні ультразвукової стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	30
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Нормативно-технічна документація регламенту роботи лабораторії та її проектування має на меті забезпечити ефективність та безпеку функціонування об'єкта. Цілі та завдання лабораторії чітко формулюються, включаючи область досліджень, види експериментів та мету проєкту. Організаційна структура розкривається з визначенням ролей та обов'язків співробітників. Велика увага приділяється питанням безпеки та здоров'я, встановлюючи стандарти та правила роботи з хімічними речовинами та засобами захисту.

Проєктування лабораторії охоплює аспекти просторової організації, розміщення обладнання та інфраструктури з урахуванням вимог ефективності та безпеки. Контроль якості забезпечується визначенням процедур, які гарантують стабільність виробничих процесів та відповідність стандартам. Така документація створює необхідний фундамент для безперебійної та продуктивної діяльності лабораторії, а також для виконання проєкту з урахуванням вимог нормативно-правового середовища та сучасних стандартів у сфері біофармацевтичних досліджень.

Опираючись на стандарт ISO 13485:2016 "Медичні вироби. Системи менеджменту якості. Вимоги щодо регулювання медичних виробів" ультразвукова обробка регламентується цілим рядом нормативно-правових актів, стандартів та технологічних регламентів, що гарантують високу та безпечність кінцевого результату. В таблиці 2.1 наведено перелік основних нормативних документів, які використовуються при проєктуванні та проведенні дослідів[41].

Таблиця 2.1 Перелік нормативних документів, які використовуються при проєктуванні та проведенні дослідів

№	Назва нормативного документа	Процеси, які регламентують нормативний документ
1	ISO 14644-1:2015 - Чисті приміщення та контроль часток. Частина 1: Класифікація чистих приміщень за рівнем часток у повітрі.	Стандарт визначає класи чистоти повітря в залежності від концентрації часток певного розміру.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	31
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

№	Назва нормативного документа	Процеси, які регламентують нормативний документ
2	ISO 14644-2:2015 - Чисті приміщення та контроль часток. Частина 2: Методи випробувань на прийняття та перевірку.	Встановлює методи та умови випробувань для визначення рівня часток у повітрі та перевірки відповідності чистих приміщень визначеним класам.
3	ISO 15189:2012 - Медична лабораторія - Вимоги до якості та компетентності.	Розробка, впровадження та підтримка системи управління якістю, що відповідає вимогам стандарту.
4	ISO/IEC 17025:2017 - Загальні вимоги до компетентності лабораторій випробувань та калібрування.	Вибір та валідація методів, використовуваних для випробувань та калібрування.
5	ISO 15190:2003 - Медична лабораторія - Вимоги щодо безпеки.	Розробка та впровадження системи управління безпекою для запобігання та мінімізації ризиків для персоналу та навколишнього середовища.
6	ISO 9001:2015 - Системи управління якістю. Вимоги.	Розробка та впровадження системи управління якістю для забезпечення високого рівня якості продукції чи послуг.
7	ISO 11133:2014 - Мікробіологія лабораторій - Вимоги до профіції та компетентності.	Визначення вимог до освіти, навичок та досвіду персоналу, який займається мікробіологічними дослідженнями.
8	ISO 10012:2003 - Вимірювання несприятливих впливів на результати вимірювань.	Встановлення процедур та вимог для калібрування вимірювального обладнання та точного вимірювання. Забезпечення правильного управління вимірювальними засобами, включаючи їхнє обслуговування, зберігання та використання.
9	ISO 14971: Застосування управління ризиками для медичних виробів.	Визначення потенційних негативних впливів на безпеку та функціональність медичного виробу. Аналіз і оцінка величини та ймовірності ризиків, а також визначення їхнього впливу.

№	Назва нормативного документа	Процеси, які регламентують нормативний документ
10	ISO 13485: Системи управління якістю для виробництва медичних виробів, включаючи ультразвукове обладнання.	Визначення та контроль документів, пов'язаних із системою управління якістю, а також документів, які стосуються виробництва медичних виробів.
11	ISO 14971: Застосування управління ризиками для медичних виробів, що може включати аспекти, пов'язані з ультразвуком.	Визначення потенційних небезпек та негативних впливів, які можуть виникнути внаслідок використання медичного виробу.
12	IEC 60601: Медична електротехніка, включаючи стандарти для електромедичного обладнання, яке може використовувати ультразвук.	Встановлення вимог та стандартів щодо електричної безпеки медичного обладнання. Забезпечення заходів безпеки для пацієнта та оператора, включаючи використання ультразвуку.
13	ISO 17665: «Стерилізація виробів медичного призначення — Вологе тепло — Частина 1: Вимоги до розробки, валідації та регулярного контролю процесу стерилізації медичних пристроїв».	Вимоги до етапу розробки процесу стерилізації для забезпечення ефективності та безпеки стерилізації. Визначення процедур та критеріїв для валідації ефективності стерилізації медичних пристроїв.
14	ISO 11134: «Стерилізація продуктів охорони здоров'я — Вимоги до валідації та поточного контролю — Промислова стерилізація вологим жаром».	Установлення методів та критеріїв для визначення ефективності стерилізації вологим жаром для продуктів охорони здоров'я. Опис методів та процедур для регулярного контролю якості процесу стерилізації вологим жаром на протязі його здійснення.
15	ISO 13004: «Стерилізація продуктів охорони здоров'я — Вологе тепло — Керівництво щодо проектування та перевірки ефективності сухожарових стерилізаторів».	Установлення вимог до конструкції та характеристик сухожарових стерилізаторів з метою забезпечення ефективної стерилізації.
16	ISO 11607-1:2019 Упаковка для термінально стерилізованих медичних виробів - Частина 1: Вимоги до матеріалів, стерильних бар'єрних систем та упаковочних систем	Установлення вимог до стерильних бар'єрних систем, які мають захищати вміст від контамінації під час зберігання, транспорту та використання.

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

№	Назва нормативного документа	Процеси, які регламентують нормативний документ
17	ДСТУ EN 980:2007 (EN 980:2003, IDT) Символи графічні для маркування медичних виробів	Визначення графічних символів, що використовуються для позначення ризиків, безпекових вказівок та інших аспектів, які важливі для користувачів медичних виробів.
18	ISO 14001:2015 - "Системи екологічного управління. Вимоги з оцінки та управління екологічними аспектами організацій."	Визначення факторів зовнішнього та внутрішнього середовища, які можуть впливати на здатність досягти поставлених цілей. Забезпечення ресурсів, навчання та своєчасної інформації для підтримки екологічного управління.

Висновки до розділу 2

У розділі 2 було проведено аналіз та огляд нормативно-технічної документації, яка регулює ультразвукову обробку в контексті медичних виробів. Зокрема, за вказівкою стандарту ISO 13485:2016 "Медичні вироби. Системи менеджменту якості. Вимоги щодо регулювання медичних виробів", визначено низку норм, правил та технічних вимог, які визначають процедури та стандарти безпечної та ефективної ультразвукової обробки. В таблиці 2.1 подано перелік основних нормативних документів, які є ключовими при розробці та виконанні досліджень. Використання цих нормативів гарантує високу якість та безпеку ультразвукової обробки в контексті медичних виробів, сприяє дотриманню стандартів управління якістю та визначення правильних технічних рішень для досягнення поставлених задач.

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ПРОЄКТУ ЛАБОРАТОРІЇ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ШЛЯЇВ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПРОЦЕСІВ

3.1 Характеристика ультразвукової лабораторії та продукту що виробляється

Ультразвукова лабораторія, яку ми проєктуємо, має на меті створення інноваційного середовища для дослідження та моделювання шляхів ультразвукової стимуляції в біофармацевтичній інженерії. Лабораторія буде обладнана передовим технічним забезпеченням та забезпечить необхідні умови для вивчення впливу ультразвуку на процеси біотехнологічного виробництва. Оснащення високоточними ультразвуковими генераторами з можливістю налаштування інтенсивності та частоти хвиль, надасть нам широкий спектр для різноманіття експериментів. Проєкт передбачає наявність спеціалізованих експериментальних стендів для моделювання конкретних біологічних процесів під впливом ультразвуку. Лабораторія обладнана системами контролю та вимірюванням для отримання точних даних щодо інтенсивності ультразвуку, температури та інших параметрів. Для вивчення впливу ультразвуку на біологічні системи буде використано біопроектори з контрольованою аерацією та температурою[42-43].

Забезпечено ефективну систему вентиляції для виведення можливих викидів та забруднень, що можуть виникнути внаслідок досліджень. Розроблені стандарти безпеки, включаючи правила користування ультразвуковим обладнанням та заходи з попередженням травм. Приміщення для персоналу розраховано на комфортні та функціональні робочі зони з належним розташуванням лабораторних столів та обладнання. Відведені окремі зони для підготовки та обробки біологічних проб, забезпечуючи високий ступінь чистоти та безпеки[44].

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

Для проведення наших дослідів ми будемо використовувати міцеліальні гриби, які вирізняється наявністю міцелію, що представляє собою велику сукупність гіф, що утворюють мережу в умовах росту. *Aspergillus awamori* є одним із представників цієї групи, відомим своєю здатністю до ефективного синтезу ферментів та інших корисних біохімічних речовин.

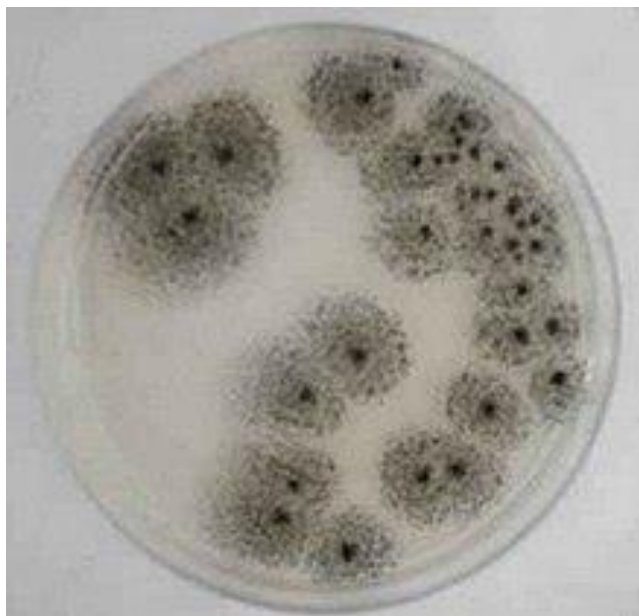


Рисунок 3.1 – *Aspergillus awamori* вирощений на пектиновому агарі

Цей вид був вперше визначений та описаний у 1965 році на основі його морфологічних та біохімічних властивостей. Далі будуть перераховані деякі переваги нашого продуцента:

Широкий Спектр Ферментативної Активності. *Aspergillus awamori* відзначається вражаючою різноманітністю ферментів, що виробляє, що робить його важливим інструментом для біоінженерних процесів. Цей гриб є виробником широкого спектру ферментів, які знаходять застосування у багатьох галузях біотехнологій. *Aspergillus awamori* виробляє протеази, які допомагають розщеплювати білкові молекули на амінокислоти. Це важливо для біофармацевтичних процесів, де потрібно контролювати обробку білкових речовин. Гриб виробляє амілази, які розщеплюють складні вуглеводи, такі як крохмаль, на прості цукри. Це допомагає в ефективному використанні субстратів для виробництва біофармацевтичних продуктів. Сам гриб може

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	36
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

продукувати ферменти, які розщеплюють лігнін, що є важливим в контексті використання лігніну як сировини для виробництва хімічних і біологічних продуктів. Продуцент володіє здатністю синтезу целюлаз, що дозволяє розщеплювати целюлозу, основний компонент рослинної клітинної стінки. Це важливо для використання рослинних матеріалів у виробництві біофармацевтичних препаратів[45].

Висока Продуктивність. Висока продуктивність *Aspergillus awamori* є ключовим аспектом його біотехнологічного застосування. Цей гриб демонструє імпресивну швидкість росту та розвитку, що забезпечує ефективне виробництво різноманітних біологічних речовин. Його здатність швидко адаптуватися до змін у середовищі та ефективно використовувати доступні ресурси робить його ідеальним кандидатом для високопродуктивних біотехнологічних процесів.

Висока швидкість росту *Aspergillus awamori* визначається його здатністю швидко метаболізувати субстрати та генерувати потрібні метаболічні продукти. Це перевага особливо важлива в контексті виробництва біологічних речовин, де ефективність та швидкість процесу мають стратегічне значення. Гнучкість *Aspergillus awamori* у різних умовах культивування робить його ідеальним для оптимізації виробничих процесів та максимізації виходу продукції[46].

Висока продуктивність цього гриба створює потужну платформу для виробництва різноманітних ферментів, біологічно активних сполук, та інших цінних продуктів. Здатність *Aspergillus awamori* швидко висвітлювати свій біокапітал відкриває нові перспективи для застосування його у біофармацевтичних та біотехнологічних галузях, де вимоги до високої продуктивності та ефективності виробництва є вирішальними[47].

Толерантність до Умов Культивування. Однією з ключових переваг *Aspergillus awamori* є його висока толерантність до різноманітних умов культивування. Цей гриб може успішно адаптуватися до різних фізико-хімічних параметрів середовища, таких як температура, рН, концентрація

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	

кисню та інші. Така гнучкість і здатність пристосовуватися до змін довкілля роблять *Aspergillus awamori* ідеальним кандидатом для широкого спектру промислових процесів.

Толерантність до умов культивування є важливою властивістю в контексті біотехнологічних застосувань. Цей гриб може успішно функціонувати в різних умовах вирощування, що дозволяє оптимізувати процеси виробництва та забезпечує стабільність в продуктивності навіть при змінних умовах середовища[48].

Здатність *Aspergillus awamori* пристосовуватися до змін в навколишньому середовищі важлива для ефективного вирощування в промислових масштабах, де можуть виникати коливання в умовах культивування.

Можливість Модифікації Генетичного Матеріалу. Однією з важливих переваг *Aspergillus awamori* є його властивість до генетичної модифікації, що відкриває широкі перспективи для вдосконалення його функцій та оптимізації виробництва біологічних продуктів. Генетична модифікація гриба дозволяє вносити зміни в його геном з метою покращення властивостей, таких як швидкість росту, продуктивність ферментів чи стійкість до зовнішніх факторів.

Ця можливість модифікації генетичного матеріалу *Aspergillus awamori* є ключовим фактором для адаптації гриба до конкретних завдань в біотехнології. Вчені та інженери можуть впливати на генетичний код гриба для досягнення бажаних характеристик, що розширює його потенціал у вирішенні конкретних завдань у біофармацевтиці та інших галузях[49].

Генетична модифікація *Aspergillus awamori* є ефективним інструментом для підвищення його адаптивності, забезпечення високої ефективності виробництва та створення оптимальних умов для синтезу біологічних продуктів.

Висока Вибірковість у Підборі Субстратів. Висока вибірковість у підборі субстратів є однією з ключових характеристик *Aspergillus awamori*, що робить його ефективним і адаптованим до різноманітних умов середовища. Гриб має

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	38
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

здатність використовувати різні органічні та неорганічні субстрати для свого росту та виробництва корисних продуктів.

Дана властивість дозволяє *Aspergillus awamori* ефективно функціонувати в різних умовах культивування, що важливо для промислового виробництва. Гриб може адаптуватися до різних складів середовища та реагувати на зміни у харчуванні, оптимізуючи свій метаболізм для максимально ефективного використання наявних ресурсів[50].

Проблеми застосування грибів

Застосування грибів *Aspergillus awamori* в нашому проєкті може стикатися з деякими потенційними проблемами та викликами. Важливо враховувати, що не дивлячись на багатообіцяючі характеристики цього гриба, існують певні аспекти, які можуть впливати на його застосування в біофармацевтичній інженерії. Однією з можливих проблем є можливість змін в генетичній структурі гриба, які можуть виникнути внаслідок довготривалого культивування чи генетичної модифікації. Це може вплинути на стабільність та консистентність продукції біотехнологічних речовин. Додатково, важливо враховувати можливий вплив ультразвукової стимуляції на сам гриб та його життєдіяльність. Висока інтенсивність ультразвуку може викликати стресові реакції в клітинах гриба, що може призвести до змін у його фізіології та продуктивності.

Деякі варіанти ультразвукової стимуляції можуть бути неоднаково ефективними для різних штамів *Aspergillus awamori*, і, таким чином, можуть вимагати додаткових досліджень та оптимізації параметрів стимуляції для досягнення максимальної продуктивності.

3.2 Технологічна схема та опис стадій виробничого процесу

Представлена технологічна схема створення лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції в біофармацевтичній інженерії

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	39
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

з метою розробки та оптимізації нових методів ультразвукового впливу на процеси культивування та виробництва біологічних продуктів.

ДР1 Санітарна підготовка виробництва

ДР1.1 Приготування робочих розчинів

ДР1.1.1 Приготування миючого розчину

Закупівля розчинів для первинної та щоденної обробки робочих поверхонь приміщення по типу «CLEAN STREAM» в об'ємі 5 літрів.

ДР1.1.2 Приготування дезинфікуючого розчину

Закупівля дезінфекційного засобу по типу «Вінсепт» в об'ємі 5 літрів.

ДР.1.2 Підготовка персоналу

ДР1.2.1 Навчання персоналу та періодична перевірка знань

Відповідно до статті 17 ЗУ «Про охорону праці» - працівники мають проходити попередній (під час прийняття на роботу) і 2 періодичні медичні огляди. Працівники, які не пройшли медичне обстеження не допускаються до роботи.

Усі працівники повинні мати належну кваліфікацію та підготовку, а також, згідно із принципами GMP, постійно підвищувати кваліфікацію та якість роботи. Навчання працівників може мати різний обсяг і характер залежно від початкового рівня підготовки, посади, обов'язків та завдань. За різновидом заняття поділяються:

Вступні заняття - для працівників, які тільки розпочинають роботу. Мета-ознайомлення з усіма вимогами, питаннями охорони праці забезпечення належної якості.

Посадові заняття - для ознайомлення співробітників із засадами GMP, що стосуються їх посади. Мають відбуватися регулярно, один раз на квартал, а у разі використання нового обладнання чи методу роботи - щоразу.

Спеціальні заняття - для працівників, які виконують певну вузькоспеціалізовану роботу. Наприкінці проводиться індивідуальне оцінювання знань кожного з працівників. Оцінка включає аналіз теоретичних

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	40
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

знань та практичних навичок. До роботи допускаються тільки ті працівники, що склали тестування не менше ніж на 95 балів зі 100 можливих.

ДР1.2.2 Забезпечення належного професійного стану персоналу

Персонал повинний мати високий рівень професійних знань для роботи.

ДР1.3 Підготовка виробничих приміщень

Цей етап включає перевірку справності техніки, меблів та допоміжних конструкцій виробничих приміщень.

ДР1.3.1 Щоденне прибирання

Цей етап передбачає очищення робочих поверхонь від непотрібних матеріалів перед початком роботи.

ДР1.3.2 Генеральне прибирання

Цей етап передбачає застосування бактерицидних речовин для очищення робочого простору лабораторії, поверхонь та робочих інструментів.

ДР1.4 Підготовка технологічного одягу

Підготовка комплекту одягу складається з огляду перед пранням, прання, сушіння, термічної обробки (в паровому стерилізаторі або прасування) одягу; миття, сушіння і термічної обробки рукавичок; вологої та дезінфекційної обробки взуття.

ДР1.5 Підготовка обладнання, посуду та засобів

Цей етап передбачає підготовку обладнання, посуду та засобів до роботи.

ДР1.5.1 Мийка та дезінфекція посуду

Спочатку посуд та інструменти ретельно очищають від залишків попередньої роботи, включаючи залишки клітин та білкових матеріалів. Після цього відбувається мийка в миючому розчині «CLEAN STREAM». Далі посуд та інструменти дезінфікують в спеціальному розчині «Вінсепт».

ДР1.5.2 Висушування посуду

На цьому етапі ми висушуємо посуд після його мийки та дезінфекції, перед тим як надсилати його до автоклавування.

ДР1.5.3 Автоклавування

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	41
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Процес автоклавування посуду передбачає підготовку посуду, його упакування, завантаження до автоклаву, встановлюємо параметри $P=0,2\text{мПа}$, $t=140^\circ\text{с}$, запуск циклу стерилізації, охолодження та розпакування після завершення процедури. Цей процес дозволяє забезпечити стерильність посуду та інструментів для запобігання передачі інфекційних хвороб.

ДР2 Підготовка стерильного повітря

Цей етап передбачає підготовку повітря та його стерилізацію.

ДР2.1 Забір повітря з атмосфери

Повітрозбірник повітря ззовні має розташовуватись на висоті не менше ніж 0,5 м від горизонтальної поверхні (криші чи землі), щоб запобігти засмічення листям чи снігом. В межах 8 м від забірника мають бути відсутні будь які потенційні джерела забрудненого повітря (сміттєзбірники, паркувальний майданчик, тощо). Решітки, що захищають повітрозабірники, повинні бути захищені від птахів і гризунів, відходи яких можуть порушити правильну роботу системи HVAC, сприяти росту мікробів і викликати захворювання людей. Вхідні камери повинні бути доступні для огляду та очищення. Певна ділянка впускної камери має бути похилою, щоб волога стікала назовні або в дренаж. Параметри повітря наступні: $h = 20\text{ м}$, $t = 20^\circ\text{C}$, $W = 60-90\%$.

ДР2.2 Попередня очистка від механічних частинок

Попередня очистка повітря має на меті вловлювання значної кількості механічних часток, пилу, волосся та пилку, попереднім фільтром з ефективністю очистки на рівні 10-20 %. Це дозволяє продовжити термін використання більш дорогих основних фільтрів та пошкоджень компресійного обладнання. Також, даний фільтр за рахунок використання активованого вугілля, фільтрує леткі органічні сполуки - гази та молекули запаху.

ДР2.3 Очищення повітря на фільтрах I ступеню

Тут застосовуються фільтри грубої очистки класу G3, які забезпечують очищення до 90%.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	42
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ДР2.4 Очищення повітря на фільтрах II ступеню

Тут застосовуються фільтри класу HEPA високого класу очищення, які забезпечують очищення до 99%.

ДР3 Підготовка води

Проводиться за допомогою лабораторного дистилятора. Загальне органічне забруднення (ТОС -загальний органічний вуглець) наприкінці дистиляції не повинно складати більше 0,5 ч/млн. Загальне неорганічне забруднення (TDS) - 0,05 ч/млн та менше.

ДР4 Підготовка поживного середовища

Відповідно до нашого продуцента, нам знадобиться поживне середовище, яке задовольнятиме його харчові потреби. Потрібно приготувати компоненти поживного середовища згідно з вимогами протоколу або рецептури. Поживне середовище та посівний матеріал повинні бути стерильними для запобігання забрудненню іншими мікроорганізмами, які можуть конкурувати з грибами. Після внесення посівного матеріалу поживне середовище з грибами має бути поміщене в інкубатор або спеціальну камеру для оптимального зростання грибів.

ДР4.1 Приготування поживного середовища

Поживне середовище для культивування грибів *Aspergillus awamori* готують шляхом комбінування відповідних харчових складників, включаючи вуглеводи, азотні сполуки, мінерали та інші необхідні елементи. Оптимальний склад поживного середовища визначається конкретними вимогами грибів та завданнями дослідження, спрямованими на отримання бажаних продуктів або реакцій. В нашому випадку для приготування поживного середовища ми використовуємо крохмал.

ДР4.2 Стерилізація

Після приготування поживного середовища, завертаємо колбу крафтовою бумагою і відправляємо на автоклавування.

ДР4.3 Охолодження до температури культивування

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	43
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Охолоджуємо в колбах при кімнатній температурі.

ДР5 Приготування посівного матеріалу

Посівний матеріал може бути у вигляді грибних спор або міцелію. Визначається необхідна дозу грибного матеріалу для конкретного експерименту. Зазвичай грибний матеріал розчиняють у відповідному розчиннику або поживному середовищі. Згідно з виміряною дозою грибного матеріалу, відміряється необхідна кількість розчиненого грибного матеріалу з використанням відповідних пристроїв. Готується посівний матеріал згідно вимог експерименту.

Вирощування буде відбуватися в колбах на косячках. Ми будемо використовувати середовища Чапека з глюкозид. Підготовка колб, необхідних для вирощування культур. Воно готується індивідуально в кожній колбі. Для твердого поживного середовища ми маємо дотримуватись наступних основних кроків, а саме: додавання агару, автоклавування та пересівання. Регулярно контролюється температура, вологість, рН та інші параметри в колбах.

Готується поживне середовище, необхідне для засівання або пересівання культури. Все відбувається за дотриманням рецептури та правильного співвідношення компонентів. Для твердого поживного середовища додається агар, воно готується окремо, в одній колбі, а потім розливається в пробірки. Робиться наважка солі на вагах, далі заливається водою до певної відмітки (у випадках де нам потрібно 200мл середовища, ми беремо з розрахунку 200мл води і додаємо наважку солі на ці 200мл).

Використовуємо автоклавування як процес стерилізації, за допомогою якого при застосуванні високого тиску та температури знищуємо всі небажані для нашого експерименту організми.

ТП6 Ферментація

Береться вирощена музейна культура, у нашому випадку це *Aspergillus awamori*, вони ростуть в дослідній культурі у вигляді пробірки на скошеному агарі, на поверхні цього твердого середовища береться музейна культура,

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	44
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

додається туди 1-2мл води, змивається з поверхні і далі після цього ця рідина розливається в колби або пробірки, яке уже на етапі приготування поживного середовища було розлите тверде поживне середовище та яке ми готували першим.

Отриману речовину ми розливаємо в колби і в такому вигляді ставимо в термостат на 7 діб, виставляючи на термостаті 28 градусів. Для поживного середовища, яке використовується для підготовки посівного матеріалу, в основі своїй росте на вуглецевовмісному середовищі, основним вуглецевовмісним середовищем там є глюкоза, для основного культивування використовується уже звичайний крохмал, це робиться для того щоб зменшити вартість нашого експерименту, оскільки крохмал дешевший ніж глюкоза.

ТП6.1 Вирощування контролю

Пересіваємо посівний матеріал в наші колби, в яких ми будемо культивувати. Культивуємо ми в півлітрових колбах, туди буде досить однієї півлітрової колби з 200мл поживного середовища, буде досить додати однієї пробірки посівного матеріалу на одну колбу, вона висівається в пропорції. Береться посівний матеріал, який ми вирощували 7 днів, так само додається 1-2мл дистильованої води, змивається і виливається це все в колбу в стерильних умовах. Ці процеси пересівання будуть відбуватися в ламінарному боксі, в яких будуть фільтри Нера.

Отриману культуру в колбах ми перенесемо в качалку. Виставляємо контроль на качалку, який здійснює обертово-поступові рухи зі швидкістю 120 обертів на хвилину на 7 днів. Коли качалка обертається, відбувається захват повітря. Колби закриті ватно-марлевими пробками, через яке проходить повітря, але через те що там великий шар вати, воно там потрапляє вже стерильне, цього досить щоб простерилізувати повітря.

ТП6.2 Вирощування дослідних зразків

Після вирощування культури на качалці, ми переміщаємо отриманий результат в ультразвукову ванночку. На ультразвуковому приладі ми

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	45
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

виставляємо потрібні нам параметри обробки. В нашому випадку ми виставляємо 44 кГц протягом доби, по годині ми обробляємо ультразвуком з інтенсивністю 5 Ватт, фіксуємо отримані результати і відправляємо їх на обробку.

ТП.7 Визначення кількості біомаси ваговим методом

Визначення кількості біомаси грибів *Aspergillus awamori* виконується за допомогою вагового методу. Цей метод включає в себе зважування субстрату перед початком культивування грибів та подальше зважування після закінчення процесу. Різниця ваги дає можливість визначити зростання біомаси, яке є показником активності грибів та їхньої здатності використовувати поживні речовини для росту та розвитку. Цей метод дозволяє моніторити динаміку зростання біомаси протягом експерименту та коригувати умови культивування для досягнення оптимальних результатів.

ТП.8 Визначення кількості метаболітів

Кількість метаболітів будемо визначати поляриметричним методом. Потрібно відібрати від фільтрату 1 мл та розводити його у 20 мл дистильованої води для отримання робочого розчину культуральної рідини. У дві пробірки об'ємом 50 мл кожна налити по 25 мл 2-го % розчину мальтози. Витримуємо в термостаті або на водяній бані за температури 50 °С протягом 20 хв. До вмісту пробірок додаємо по 5 мл робочого розчину культуральної рідини, струшуємо пробірки та витримуємо суміш за 50 °С 15 хв за секундоміром. Після цього для припинення реакції ферменту із субстратом в кожную пробірку додаємо 1 мл розчину соляної кислоти концентрацією 5 моль/л та охолоджуємо до 20 °С. Для контрольного зразка до 25 мл розчину мальтози додаємо спочатку 1 мл розчину соляної кислоти концентрацією 5 моль/л, а потім 5 мл робочого розчину культуральної рідини. Вміст контрольної пробірки перемішуємо та витримуємо за 50 °С протягом 15 хв за секундоміром. Отримані робочі розчини та контроль заливаємо в поляриметричну кювету довжиною 200 мм, поміщаємо в поляриметр СУ-5 і за 20 °С визначаємо кут обертання плоскополяризованого

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	46
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

світла. За кінцевий результат приймаємо середнє арифметичне між трьома проведеними визначеннями, щоб розходження між якими не перевищувало 5 % від середнього арифметичного[51].

ТП.9 Комп'ютерне моделювання процесів

Для більш точного розуміння та оптимізації ультразвукових процесів в лабораторії використовується комп'ютерне моделювання. Цей підхід дозволяє враховувати різноманітні параметри, такі як інтенсивність ультразвуку, частота, температура, інші фізичні та хімічні умови. Комп'ютерні моделі дозволяють віртуально експериментувати з різними сценаріями та прогнозувати, як змінні параметри можуть впливати на результати ультразвукових стимуляційних процесів. Це сприяє оптимізації умов культивування та досягненню більш ефективного використання ультразвуку в біофармацевтичних дослідженнях.

ТП10 Обробка результатів (звіт)

Звіт формується у текстовому форматі з урахуванням всіх процесів для можливості подальшої роботи з отриманими продуктами. Для достовірності результатів ми проводимо один і той самий дослід 3 рази, за одними і тими самими параметрами обробки ми набираємо статистичні данні, далі проводимо обробку цих статистичних даних визначаючи середнє арифметичне та будуємо графіки залежності.

ПВ11 Утилізація відходів

Нешкідливі відходи можуть зливатись в каналізацію, речовини які можуть зашкодити навколишньому середовищу збираються і відправляються на підприємства для подальшої утилізації.

3.3 Обґрунтування компоновки приміщень та обладнання з розподілом за класами чистоти

Виробництво було розподілено за цехами на наступні основні приміщення:

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	47
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- 0,1,2 – приміщення для підготовки персоналу;
- 3 – склад сировини;
- 4 – приміщення для підготовки поживного середовища;
- 5 – приміщення для роботи з культурою;
- 6 – приміщення для аналізу отримання культуральної рідини;
- 7 – комп'ютерне приміщення.

Виробництво має чотири входи та виходи. З них два призначені для персоналу (один в приміщенні 0 та один в кімнаті підготовки персоналу), а інші два призначені для вивантаження сировини та завантаження готової продукції (один в приміщенні 3 та один в кінці коридору відповідно).

Загалом три з семи виробничих приміщень знаходяться в зоні А. Це приміщення для підготовки поживного середовища, приміщення для роботи з культурою та приміщення для аналізу отримання культуральної рідини. Особливо важливі процеси, що відбуваються в цих кімнатах, і матеріал, який вони виробляють, представляють високий ризик мікробіологічної загрози, тому вони потребують чистоти класу А. Хоча є обмеження, персонал може отримати доступ до даних приміщень. Дані приміщення розміщені в ламінарних боксах, до яких входить повітряний шлюз 2В (коридор) і 3В (склад сировини). В приміщеннях класу А встановлено автоматичні двері слайдери, щоб заощадити місце та забезпечити мінімальний контакт оточуючого середовища з персоналом[52].

У зоні В було пошкоджено два приміщення: одне з приміщень для підготовки персоналу та приміщення для комп'ютерів. У цих приміщеннях відбуваються надзвичайно важливі процеси, які натомість менш схильні до шкоди продукції. Повітряні шлюзи 2В і 3В були перенесені з невиробничих приміщень до зони класу В.

До зони С було розподілено два приміщення: одне для персональної підготовки, а друге для складу сировини. Оскільки процеси, що відбуваються

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

тут, не є важливими для виробництва, в приміщеннях цього класу все ще зберігається достатній рівень чистоти.

До зони D було віднесено одне приміщення для підготовки персоналу.

3.4 Обґрунтування потоків сировини

На схемі помаранчеві стрілки показують потоки сировини, матеріалів і продукції. Боковий вхід приміщення 3 служить для завантаження сировини. Далі, згідно з протоколом виробництва, сировина надсилається до приміщень 4 та 5, де відбувається процес вирощування поживного середовища та посівного матеріалу. Сировина надсилається через повітряний шлюз 3В. Ми використовуємо орбітальний шейкер, ламінарний бокс і термостат для цього. Для порівняння вихідних результатів готова продукція транспортується до приміщення 6, де за допомогою обробки ультразвуку нарощується біомаса. Крім того, тут відбувається розділення біомаси, сушіння її та оцінка кількості метаболітів. Після цього наша продукція з результатами потрапляє до приміщення 7, де комп'ютерне моделювання процесів біосинтезу виконується за допомогою комп'ютерної програми Ansys. Далі дані аналізуються та складається підсумковий звіт, який визначає, наскільки доцільно проводити певний процес[53].

3.5 Обґрунтування потоків персоналу

На схемі виробництва зелена стрілочка показує потоки персоналу. Приміщення 0,1 і 2 служать шляхами для персоналу до робочої зони. Персонал не залишає верхній одяг, взуття та особисті речі в приміщенні. В першому приміщенні є рукомийники, де працівники обробляють руки миючими та дезінфікуючими засобами.

Люди, які працюють у зонах класу С, одягають халат і рукавички в цьому приміщенні та виходять через вихід зліва, або справа, в залежності від того, на якому зі складів вони працюють. У приміщенні 2 працівники класів А та В

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	49
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

повинні мати змінне взуття, а також халати, маски, окуляри, стерильні рукавички. Далі співробітники розподіляються відповідно до свого цеху або лабораторії. У кінці робочого дня всі працівники зон А та В мають можливість вийти через вихід у кінці коридору або повернутися до приміщення 1 для особистих речей у приміщенні 0. У приміщенні 1 персонал, який працює на складах у зонах С, залишає свої робочі місця[54].

Вхід до приміщень класу А здійснюється суворо за протоколами безпеки через повітряні шлюзи 2В та 3В. Доставка необхідних матеріалів чи сировини також можуть здійснюватися персоналом при прямому переходженні з одного ламінарного боксу до іншого – з приміщень 4 та 5 до приміщення 6 та з приміщення 5 до приміщення 4 за необхідності потрапити на робоче місце.

Висновки до розділу 3

У результаті детального аналізу та проектування технологічної частини лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції в біофармацевтичній інженерії були розглянуті та враховані основні аспекти процесів, пов'язаних із застосуванням ультразвуку. У цьому розділі було детально розглянуто 10 ключових етапів технологічного процесу.

Характеристика ультразвукової лабораторії та отриманого продукту була представлена в контексті задачі дослідження та оптимізації біоінженерних процесів. Обґрунтовано важливість та переваги використання ультразвуку у біофармацевтичних дослідженнях.

Була розроблена схема комплексної компоновки приміщень та обладнання, враховуючи висновки з усіх розглянутих етапів. Проаналізовано та обґрунтовано потік сировини, взаємодію з персоналом, що забезпечить ефективність та безпеку проведення досліджень в ультразвуковій лабораторії.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	50
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

			або зміни під дією світла
2. Матеріали			
Скляні флакони	Документація виробника продукту	Матеріал Герметичність Чистота Об'єм Товщина скла	Темне нейтральне скло Так <%5 домішок 60мл 4-5мм
Піпетки, чашки Петрі, колби	ДСТУ ISO 11138-1:2003 «Стерилізація виробів медичної призначеності. Загальні вимоги»	Стерильність	Так
3. Напівпродукти			
Культурна рідина	Згідно виробничого регламенту	Фізико-хімічні властивості, Запах, Стерильність	Мікроскопічний контроль візуальним способом

При прийомі на склад нових запасів сировини параметри якості продукції сировини регулярно контролюються. Працівники відбирають проби та аналізують показники якості.

При прийомі матеріалів візуально контролюються параметри якості матеріалів. Для визначення якості фільтрів проводяться випробування на ефективність з використанням аерозолію.

4.2 Рекомендації по контролю якості на проміжних етапах виробництва:

Контроль якості персоналу:

Персонал – приймає безпосередню участь у більшості процесів виробництва і постійно стикається з усіма його складовими. Тому, щоб як забезпечити чистоту та безпеку кінцевого продукту від забруднення

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	52
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

персоналом, так і захист самого персоналу, мають застосовуватися певні регламенти роботи, такі як: необхідна кваліфікація та практичний досвід роботи, дотримання гігієнічних правил і одягу персоналу, періодичний контроль знань персоналу за допомогою тестів з подальшим оцінюванням. Складовою частиною санітарної підготовки є підготовка персоналу, як можливого джерела контамінації, при цьому персонал проходить навчання та контроль знань стосовно особливостей технологічного процесу. Основою підготовки персоналу є навчання тому як забезпечити біобезпеку при роботі - підготовка рук, одягу, рукавичок, правильне користування дезінфікуючими засобами та обладнанням[55].

Контроль якості сировини:

Якісна сировина є основою подальшої якості напівготового, а потім і готового продукту виробництва. Рекомендується чітко дотримання вказаних в таблиці показників при закупівлі сировини. Допустима закупівля тільки сертифікованих продуктів з усією наявною та дійсною відповідною сертифікацією, необхідними підписами та штампами[56]. При закупці також необхідно обов'язково звертати увагу на наявність документації, що підтверджує попереднє проведення потрібних тестувань сировини - на стерильність, концентрацію білка, наявність бактеріального ендотоксину тощо та порівнювати вказані значення з показниками із наведеної вище таблиці[56].

Контроль якості матеріалів:

Матеріали виробництва є важливою частиною процесу виробництва, тому вони повинні бути високоякісними та відповідати всім вимогам, наведеним у таблиці. Весь інструментарій і посуд, скляні, керамічні чи металеві, стерилізується в автоклаві перед і після кожного використання відповідно до стандартних виробничих процедур. Фізичні характеристики матеріалу для пакування повинні повністю відповідати вказаним, щоб продукт не псувався. Флакони мають бути чистими, біонейтральними, без домішок і герметичними, коли їх закривають.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	53
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Контроль якості Напівпродуктів:

Напівпродукт - це стадія сировини, що передує готовому продукту. При контролі якості на цьому етапі дуже важливо порівнювати отримані при застосованому методі контролю показники з тими, що вказані в таблиці 4.3.

4.3 Рекомендації щодо контролю якості кінцевого продукту

Контроль якості кінцевого продукту ультразвукової обробки є критичним етапом в процесі виробництва. Щоб забезпечити якісний продукт, необхідно провести аналіз характеристик продукту, моніторинг біологічної активності, забезпечення стабільності продукту, контроль кількості біомаси та визначення глюкоамілази[57].

Аналіз характеристик продукту. Аналіз характеристик продукту є ключовим етапом контролю якості в біоінженерному проєкті лабораторії. На цьому етапі проводиться комплексне дослідження хімічного складу та фізичних властивостей кінцевого продукту. Визначення концентрації активних речовин та інших важливих компонентів дозволяє точно оцінити якість та чистоту продукту.

Моніторинг біологічної активності. Моніторинг біологічної активності є необхідним для визначення впливу ультразвукової стимуляції на біологічні функції продукту. Застосування відповідних біохімічних та біологічних тестів дозволяє визначити ефективність та безпечність продукту, а також виявити можливі побічні ефекти.

Забезпечення стабільності продукту. Етап забезпечення стабільності продукту передбачає вивчення його поведінки за різних умов зберігання та транспорту. Аналіз стабільності при різних температурах, вологості та інших факторах дозволяє розробити стратегії для підтримання стабільності та збереження властивостей продукту протягом тривалого періоду[58].

Контроль кількості біомаси. На етапі контролю кількості біомаси проводяться систематичні вимірювання для оцінки об'єму та концентрації

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	54
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

міцеліальних грибів *Aspergillus awamori* в культурі. Використання точних методів вагового аналізу та мікроскопії дозволяє визначити оптимальні умови для росту та збільшення кількості біомаси, що є ключовим для максимізації виходу продукту.

Визначення глюкоамілази. Визначення глюкоамілази націлене на виявлення та кількісну оцінку активності цього ферменту в культурі грибів. Активність глюкоамілази є важливим показником ефективності біологічного процесу, оскільки цей фермент відповідає за розщеплення крохмалю на глюкозу[59].

Всі ці етапи забезпечують високу якість та безпеку кінцевого продукту ультразвукової стимуляції в біофармацевтичній інженерії. Інтеграція аналітичних методів, біотестувань та досліджень стабільності створює комплексний підхід до контролю якості, що дозволяє впевнено гарантувати ефективність та надійність продукту в умовах його застосування.

Таблиця 4.3. – Параметри контролю для оцінки якості кінцевого продукту

Показник, що перевіряється	Метод контролю	Нормативне значення показника
Аналіз характеристик продукту	Спектроскопія, хроматографія	Вміст домішок не більше 5%
Моніторинг біологічної активності	Ультразвуковий датчик	Частота 29,4кГц, Потужність 70Вт
Забезпечення стабільності продукту	Фізичний та хімічний аналіз	Відсутність росту мікроорганізмів
Контроль кількості біомаси	Ваговий метод	0,05мгм на літр
Визначення глюкоамілази	Поляриметричний метод	Одиниці активності на літр

Неправильний контроль біомаси може призвести до недооцінки або переоцінки виробничого потенціалу. Якщо контроль біомаси недостатній, може статися недостатня продуктивність, оскільки недостатня кількість біомаси буде вироблятися або використовуватися. З іншого боку, якщо контроль біомаси недостатньо точний, може статися надмірне виробництво біомаси, що може

привести до проблем з утилізацією, втратою ресурсів і погіршення загальної продуктивності процесу. Похибки в контролі біомаси можуть вплинути на якість виробленого продукту. Недостатня або надмірна кількість біомаси може привести до неправильної комбінації речовин і метаболітів у продукті, що може вплинути на його якість, стабільність та функціональність. Також неправильний контроль біомаси може привести до витрат енергії та ресурсів, які використовуються для виробництва біомаси. Надмірне виробництво біомаси може привести до непотрібного споживання енергії, води, поживних речовин та інших ресурсів, що може бути недоцільним і не вигідним з економічної та екологічної точки зору[60,69].

Визначення глюкоамілази використовується як діагностичний показник для різних захворювань, зокрема підшлункової залози. Неправильне визначення глюкоамілази може привести до неправильного діагнозу, що може вплинути на подальше лікування та управління хворобою. Рівень глюкоамілази може слугувати орієнтиром для визначення ефективності лікування певних захворювань. Якщо визначення глюкоамілази є неправильним, може статися недооцінка або переоцінка ефективності лікування, що може привести до неправильного вибору лікувальних стратегій. Неправильне визначення рівня глюкоамілази може привести до недооцінки або недостатнього виявлення певних медичних ускладнень, таких як панкреатит або інші захворювання, що впливають на рівень глюкоамілази. Це може привести до затримки у діагностиці та лікуванні цих ускладнень.

Висновки до розділу 4.

Розділ визначає ключові аспекти забезпечення якості у всьому виробничому процесі. Необхідно акцентувати увагу на ретельному моніторингу якості на кожному етапі виробничого процесу. Рекомендації з оцінки якості продукції надають конкретні методи та критерії для ефективного контролю.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	56
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Важливість раннього виявлення потенційних проблем виробництва визначає необхідність систематичного контролю якості на проміжних етапах. Це сприяє вчасній корекції, зменшенню відхилень та покращенню кінцевого результату.

Рекомендації щодо контролю якості кінцевого продукту визначають ключові аспекти, які впливають на остаточну якість та задоволення клієнтів. Забезпечення стабільності та відповідності продукту визначеним стандартам є основою успішної системи контролю якості.

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ВИРОБНИЧИХ РИЗИКІВ

Використання комп'ютерного моделювання для оцінки впливу ультразвуку на процеси біосинтезу несе в себе певний ряд ризиків різного рівня тяжкості та вірогідності. Найбільша загроза буде знаходитись під час основного процесу на етапі ферментації, а саме під час вирощування дослідних зразків. Під час обробки ультразвуком існує потенційна загроза негативного впливу на біологічні системи через фізичні та хімічні взаємодії. Зокрема, інтенсивний ультразвук може викликати механічний стрес та мікротравми в клітинах, що може впливати на їхню цілісність та функціонування. Додатково, ультразвук може викликати утворення кавітаційних бульбашок в рідині, які при вибуху можуть генерувати велику кількість енергії та створювати тискові хвилі. Ці ефекти можуть мати негативний вплив на структури біомолекул, включаючи білки та нуклеїнові кислоти, змінюючи їхню конформацію та активність. тому слід суворо дотримуватись норм і регламенту виконавчих робіт на цій стадії[61].

Створення надійної і налагодженої системи забезпечення якості і управління якістю є особливо важливими складовими виробничого процесу. Для забезпечення отримання якісної продукції використовуємо системи GMP, а також системи фармацевтичної якості. Вводимо системи аналізування ризиків та критичних контрольних точок (Hazard Analysis and Critical Control Point HACCP).

Основними принципами HACCP є:

- аналіз небезпечних факторів;
- визначення критичних контрольних точок;
- встановлення критичних меж;
- створення системи моніторингу;
- встановлення коригуючих дій;
- встановлення процедури перевірки;

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

- встановлення процедури реєстрації даних.

При аналізі системи якості необхідно звернути увагу на технологічні ризики, які пов'язані з роботою всіх приладів в лабораторії, та на мікробіологічний ризик наших продуцентів, від моменту початка їх вирощування і до моменту коли ми отримуємо фінальні результати для аналізу. Задля забезпечення асептичних умов, потрібно дотримуватись ретельного контролю та валідації. Щоб уникнути випуску неякісного продукту, потрібно чітко дотримуватись технологічного процесу, оскільки існує висока ймовірність помилок в асептичних процесах. Задля забезпечення стерильності готової продукції у виробництві повинні використовуватися системи та обладнання, що пройшли, кваліфікацію, відповідним чином навчений і кваліфікований персонал, контрольоване навколишнє середовище і повністю документовані і валідовані технологічні процеси[62-63]. Провівши дослідження схеми виробництва можемо встановити наступні ККТ:

- процедури санітарної підготовки виробництва, які включають у себе приготування дезинфікуючих та мийних розчинів, а також підготовку персоналу, можуть призвести до виникнення потенційних ризиків, таких як хімічне ураження та відхилення у проведенні технологічного процесу (очікуваний ризик R 1);

- забезпечення відповідного санітарного стану персоналу на цих етапах може призвести до потенційних ризиків, таких як мікробіологічна контамінація, відхилення у проведенні технологічного процесу та можливість хімічного ураження (очікуваний ризик R 2);

- готування виробничих приміщень, що включає у себе підготовку посуду та інструментів, обладнання та прибирання приміщень, може призвести до потенційних ризиків, таких як мікробіологічна контамінація, відхилення у проведенні технологічного процесу та можливість хімічного ураження(очікуваний ризик R 3);

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

- підготовка технологічного одягу включає огляд перед пранням, процес прання, сушіння, термічну обробку (застосування парового стерилізатора або прасування); а також миття, сушіння і термічну обробку рукавичок, а також вологу та дезінфекційну обробку взуття. (очікуваний ризик R 4);

- процедура перевірки та забезпечення належного стану та правильності підготовки матеріалів перед використанням автоклаву. (очікуваний ризик R 5);

- підготовку повітря, що включає забір, попередню очистку та очищення на 2 етапах фільтрами різного класу очищення - на цих стадіях може виникнути ризик відхилення в проведенні технологічного процесу (очікуваний ризик R 6);

- підготовка компонентів поживного середовища, що включає дозування та розчинення поживного середовища - на цих стадіях може виникнути ризик мікробіологічної контамінації і ризик відхилення в проведенні технологічного процесу. (очікуваний ризик R 7);

- контрольна точка ризику для підготовки посівного матеріалу представляє собою ключовий етап у технологічному процесі, де виконується строгий нагляд та оцінка якості підготовленого матеріалу перед його використанням у біоінженерних дослідженнях. На цьому етапі здійснюється контроль стерильності та інших важливих параметрів, що гарантують надійність та точність результатів подальших експериментів. (очікуваний ризик R8);

- важливо забезпечити оптимальні умови для росту та активності міцелію або мікроорганізмів для ефективного синтезу біологічно активних речовин. На цьому етапі проводиться контроль параметрів, таких як температура, рН, концентрація поживних речовин та інших факторів, що можуть впливати на ефективність ферментації. Головною метою цієї контрольної точки є забезпечення стабільності та високої продуктивності мікроорганізмів протягом усього процесу ферментації. (очікуваний ризик R9);

- у вирощуванні дослідних зразків з використанням ультразвуку передбачає систематичний моніторинг та регулювання процесів, що

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	60
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

відбуваються під час ферментації за участю ультразвукового впливу. Основні аспекти контролю включають параметри, такі як температура, рівень рН, концентрація поживних речовин, а також інтенсивність та частота ультразвукового впливу. Потрібно правильно налаштувати та підтримувати справність ультразвукового обладнання, дотримуючись необхідних параметрів для конкретної культури. Підготовка культури передбачає забезпечення стерильності та врахування фази її розвитку. Управління параметрами ультразвукового впливу, такими як частота, потужність та тривалість обробки, вимагає уважного контролю для оптимальних результатів. Моніторинг ефективності обробки включає аналіз результатів та переконання в однорідності впливу на всю культуру. Забезпечення безпеки та уникнення пошкоджень включає мінімізацію теплових ефектів та уникнення механічних пошкоджень. Оптимізація параметрів для конкретного використання передбачає налаштування ультразвукового впливу з урахуванням завдань, таких як дезінфекція чи руйнування клітин (очікуваний ризик R10);

- передбачає систематичний моніторинг та вимірювання кількості біомаси в процесі культивування. Для забезпечення точності та надійності цього контролю використовуються спеціальні методи та обладнання для визначення маси біомаси. Процедура включає взяття зразків культуральної рідини чи субстрату, їх зважування та визначення об'єму чи площі. (очікуваний ризик R11);

- систематичний моніторинг та вимірювання концентрації метаболітів у виробничому процесі. Потенційні ризики можуть включати неправильне збирання проб, втрату стабільності метаболітів або забруднення проб. Для забезпечення високої точності та достовірності результатів, слід ретельно визначати техніку збирання та обробки проб, вибирати ефективні методи аналізу метаболітів та вживати заходів для уникнення зовнішніх впливів, які можуть спричинити викривлення результатів[69]. (очікуваний ризик R12);

Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	

- оцінка та управління можливими невірностями чи непередбаченими відхиленнями у використанні комп'ютерних моделей. Потенційні ризики можуть включати неточність вхідних даних, недостатню точність моделі, або неадекватність врахування складних взаємодій у реальних процесах. Для забезпечення надійності та точності комп'ютерних моделей, слід ретельно перевіряти вхідні дані, використовувати валідовані математичні моделі, і регулярно апдейтити моделі на основі нових даних чи відомостей. Крім того, важливо враховувати можливі варіації та невизначеності у процесах для забезпечення адекватності моделей до реальних умов. (очікуваний ризик R13);

- утилізація відходів - Нешкідливі відходи можуть зливатись в каналізацію, речовини які можуть зашкодити навколишньому середовищу збираються і відправляються на підприємства для подальшої утилізації. Потрібно бути обережними з відходами на етапі їх транспортування (очікуваний ризик R14);

Нижче представлено матрицю ризиків на виробництві.

Таблиця 5.1. – Матриця ризиків на виробництві

		Якісні рівні тяжкості		
		Незначний	Помірний	Значний
Якісні рівні вірогідності	високий	R3	R2	R10
	середній	R7, R8	R6, R13	R5, R9
	низький	R4, R14	R1, R11	R12

Як видно з матриці ризиків, найбільш критичними точками є процес ферментації, а саме його підрозділ по вирощуванню дослідних зразків; найменш критичними – підготовка технологічного одягу та утилізація відходів.

Нижче наведено таблицю з контрольними точками та параметрами контролювання та їх нормативними значеннями під час кожної стадії та/або підстадій технологічного процесу для забезпечення вироблення якісної та безпечної продукції.

Таблиця 5.2. – Контрольні точки під час стадій та підстадій виробництва

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	62
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Стадія та підстадія технологічного процесу	Контроль на точка	Параметр для контролювання	Нормативне значення параметру	Методи контролю і/або приклад	Періодичність контролю
ДР1 Санітарна підготовка виробництва ДР1.1 Приготування робочих розчинів ДР1.1.1 Приготування миючого розчину ДР1.1.2 Приготування дезінфікуючого розчину ДР1.2 Підготовка персоналу ДР1.2.1 Навчання персоналу та періодична перевірка знань ДР1.2.2 Забезпечення належного санітарного стану персоналу ДР1.3 Підготовка виробничих приміщень ДР1.3.1 Щоденне прибирання ДР1.3.2 Генеральне прибирання ДР1.4 Підготовка технологічного одягу ДР1.5 Підготовка обладнання, посуду та засобів ДР1.5.1 Мийка та дезінфекція посуду ДР1.5.2 Висушування посуду ДР1.5.3 Автоклавування	Кт1.1.1.1	Кількість дезінфікуючих засобів	5л	Візуально, шкали на пляшках	Кожну операцію
	Кт1.1.1.2	Відповідність дезінфікуючих засобів	«Вінсепт»	Візуально	Кожну операцію
	Кт1.1.2.1	Кількість миючих засобів	5л	Візуально, шкали на пляшках	Кожну операцію
	Кт1.1.2.2	Відповідність миючих засобів	«CLEAN STREAM»	Візуально	Кожну операцію
	Кт1.2.1.1	Професіоналізм персоналу	95 балів і більше	Тестування	Раз на рік
	Кт1.3.3.1	Дотримання відповідної чистоти	Відсутність непотрібних матеріалів	Візуально	Кожну операцію
	Кт1.3.2.1	Дотримання відповідної чистоти	Відповідний рівень чистоти робочого простору	Візуально	Кожну операцію
	Кт1.4.1	Дотримання відповідної чистоти	Відповідний рівень чистоти	Візуально	Кожну операцію
	Кт1.5.1.1	Ефективність стерилізації	Відсутність м/о та їх спор	Біологічні індикатори	Кожну операцію
	Кт1.5.1.2	Температура стерилізації	132°С	Вбудований термометр	Кожну операцію
	Кт1.5.1.3	Час стерилізації	20хв	Вбудований таймер	Кожну операцію
	Кт1.5.1.4	Тиск стерилізації	0,2мПа	Вбудований манометр	Кожну операцію
	Кт1.5.2.1	Ефективність стерилізації	Відсутність м/о та їх спор	Біологічні індикатори	Кожну операцію
	Кт1.5.2.2	Справність автоклаву	Відповідний рівень справності	Тестування	Кожну операцію
	Кт1.5.2.3	Температура стерилізації	В залежності від ситуації	Вбудований термометр	Кожну операцію
БФ2111.31.40.001 ПЗ					63
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	

ДР2 Підготовка стерильного повітря ДР2.1 Забір повітря з атмосфери ДР2.2 Попередня очистка від механічних частинок ДР2.3 Очищення повітря на фільтрах I ступеню ДР2.4 Очищення повітря на фільтрах II ступеню	Кт2.1.1	Висота забору повітря	20м	Лазерний далекомір	Один раз на місяць
	Кт2.1.2	Температура повітря	20°с	Аналізатор якості повітря	Періодично
	Кт2.1.3	Вологість повітря	60-90%	Аналізатор якості повітря	Періодично
	Кт2.2.1	Розмір часток у повітрі	5-10мкм	Аналізатор якості повітря	Періодично
	Кт2.2.2	Ефективність очищення повітря	80%	Аналізатор якості повітря	Періодично
	Кт2.3.1	Відповідність класу фільтру	Не менше класу G3	Візуально	Періодично
	Кт2.3.2	Ефективність очищення повітря	80%	Аналізатор якості повітря	Періодично
	Кт2.4.1	Відповідність класу фільтру	Не менше класу HEPA	Візуально	Періодично
	Кт2.4.2	Ефективність очищення повітря	99,9%	Аналізатор якості повітря	Періодично
ДР3 Підготовка води	Кт3.1	Загальне органічне забруднення	Менше 0,5 ч/млн	Біохімічний аналізатор	Кожні 50л
	Кт3.2	Загальне неорганічне забруднення	Менше 0,05 ч/млн	Біохімічний аналізатор	Кожні 50л
ДР4 Підготовка поживного середовища ДР4.1 Приготування поживного середовища ДР4.2 Стерилізація ДР4.3 Охолодження до температури культивування	Кт4.1	Вміст та концентрація поживного середовища	Відповідно виробничого регламенту	Візуально, мануально, шкали на піпетках та посуді	Кожну операцію
	Кт4.2	Якість сировини	Контроль якості інгредієнтів	Аналіз	Кожну операцію
	Кт4.3	Виявлення забруднень	Перевірка на наявність забруднень	Перевірка на наявність забруднень	Кожну операцію
	Кт4.4	Контроль температури	Оптимальна температура для стерилізації	Вбудований термометр	Кожну операцію
ДР5 Приготування посівного матеріалу	Кт5.1	Справність обладнання	Цілісність та неушкодженість	Візуально, мануально	Кожний тиждень
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	
БФ2111.31.40.001 ПЗ					64

	Кт5.2	Виявлення забруднень	Перевірка на наявність забруднень	Перевірка на наявність забруднень	Кожну операцію
	Кт5.3	Температура та вологість	Контроль умов для запобігання знищення матеріалів	Термометр та гігрометр	Кожну операцію
ТП6 Ферментація ТП6.1 Вирощування контролю ТП6.2 Вирощування дослідних зразків	Кт6.1.1	Вміст біомаси	Контроль концентрації біомаси	Ваги	Кожну операцію
	Кт6.1.2	Швидкість росту	7 діб	Візуально, мануально	Кожну операцію
	Кт6.1.3	Контроль температури	Дотримання відповідної температури	Термометр	Кожну операцію
	Кт6.2.1	Інтенсивність ультразвукових хвиль	29,4кГц	Ультразвуковий датчик	Кожну операцію
	Кт6.2.2	Частоти ультразвукових хвиль	70Вт	Ваттметр	Кожну операцію
	Кт6.2.3	Чистота культури	Вміст домішок не більше 5%	Мануально, аналіз	Кожну операцію
ТП7 Визначення кількості біомаси ваговим методом	Кт7.1	Вагове вимірювання	Контроль за відсутністю втрати маси	Лабораторні ваги	Кожну операцію
	Кт7.2	Калібрування вагів	Точне забезпечення вимірювань	Мануально	Кожну операцію
ТП8 Вирощування кількості метаболітів	Кт8.1	Відбір фільтрату	1 мл	Лабораторні ваги	Кожну операцію
	Кт8.2	Витримування температури	50°с протягом 20хв.	Термостат	Кожну операцію
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	
БФ2111.31.40.001 ПЗ					65

	Кт8.3	Кут обертання плоскополяризованного світла	200мм	Поляриметрична кювета	Кожну операцію
ТП9 Комп'ютерне моделювання процесів	Кт9.1	Валідація моделей	Точність даних при перерахунку	Лабораторна програма	Кожну операцію
	Кт9.2	Контроль за точністю обчислень	Правильність обчислень та методів	Комп'ютерні моделі	Періодична
ПВ11 Утилізація відходів	Кт11.1	Вивезення відходів для переробки	Обережне транспортування	Спеціальні контейнери	Кожну операцію

Висновки до розділу 5.

Була проведена комплексна оцінка можливих ризиків, пов'язаних із впровадженням ультразвукової стимуляції в біофармацевтичній інженерії. Застосування цієї технології вимагає ретельного вивчення та управління можливими негативними наслідками.

На основі проведеної роботи можна зробити висновок, що розроблений біоінженерний проєкт лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії враховує всі аспекти безпеки, які визначаються відповідними нормативами та стандартами. Оцінка ризиків дозволяє вчасно виявляти та усувати потенційні загрози для якості та ефективності проєкту.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	66
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 6. СТАРТАП-ПРОЄКТ

6.1 Резюме стартап-проєкту

Тема: Проєкт лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії.

Мета стартапу: Створення лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції в біофармацевтичній інженерії з метою розробки та оптимізації нових методів ультразвукового впливу на процеси культивування та виробництва біологічних продуктів.

Напрямки застосування: екологія, фармація.

Основна проблема, яку зможе вирішити реалізований стартап: Стартап, спрямований на моделювання шляхів ультразвукової стимуляції в біофармацевтичній інженерії, розв'язує проблему неефективності та обмежень у сучасних біотехнологічних процесах. Цей стартап сприятиме вдосконаленню біотехнологічних процесів, зменшенню витрат та покращенню якості біофармацевтичної продукції, що в свою чергу може мати значний вплив на розвиток галузі та покращення загального здоров'я через більш доступні та ефективні медичні технології[64].

Цінність:

1. Зменшення витрат. Ефективніші технології можуть сприяти зменшенню витрат на виробництво, що робить продукцію більш доступною та конкурентоспроможною.

2. Підвищення виробництва. Можливість підвищення виробництва біотехнологічних продуктів за рахунок оптимізації ультразвукових параметрів дозволяє забезпечити великий обсяг продукції за короткий період часу.

3. Інноваційні технології. Розробка нових ультразвукових методів в біофармацевтичній інженерії представляє інноваційні підходи, що можуть суттєво покращити ефективність та продуктивність процесів виробництва біологічних препаратів.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	67
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

4. Висока якість продукції. Забезпечення збереження активності та стабільності біомолекул гарантує високу якість вироблених продуктів, що є ключовим фактором в біофармацевтичній галузі.

5. Розробка нових лікарських форм. Розробка нових методів доставки лікарських засобів може призвести до створення нових лікарських форм, які підвищують ефективність лікування та покращують терапевтичні результати.

6. Екологічна безпека. Розробка екологічно чистих технологій та методів стерилізації сприяє зменшенню негативного впливу на навколишнє середовище, що є важливим фактором у сучасних умовах.

7. Дослідницький потенціал. Лабораторія може стати центром для проведення нових досліджень та розробок у галузі біофармацевтики, привертаючи талановитих дослідників та інвесторів.

Суб'єкт замовлення: Міністерство охорони здоров'я України (головний підрядник), заклади охорони здоров'я.

Місце товару у міжнародній класифікації товарів: Клас 9 - Наукові, навчальні та дослідницькі апарати та інструменти: Устаткування та приладдя для проведення досліджень та моделювання, зокрема ті, які використовують ультразвукові технології.

Клас 42 - Наукові та технологічні послуги та послуги в галузі досліджень і розробок: Послуги, пов'язані з проведенням наукових досліджень, розробкою нових технологій та методів у біофармацевтичній інженерії.

Наявність аналогів або прототипів ідеї: на території України відсутні підприємства, що займаються застосуванням ультразвукової технології для моделювання шляхів у біофармацевтичній інженерії. У світі наявні як великі, так і малі компанії, які використовують ультразвук в біофармацевтичній та біологічних дослідженнях. Найбільш відомі: Qsonica, Covaris, Hielscher Ultrasonics .

Додаткові характеристики, які стосуються даного стартап-проєкту, можна розглянути у таблиці 6.1.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	68
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 6.1. Додаткові характеристики стартап-проекту

№ п/п	Характеристика	Значення
1	КВЕД підприємства	КВЕД-2020, клас 71.20 Наукові дослідження та розробки в гадузі біотехнології
2	Очікувана потужність	Середнє підприємство
3	Масштаб виробництва	Масове
4	Рівень спеціалізації	Вузькопрофільне
5	Чисельність персоналу	Мале (до 50 осіб)
6	Бізнес модель стартапу	B2G (business to government)
7	Ключові фактори успіху стартапу	Розробка та впровадження передових технологій моделювання ультразвукової стимуляції для оптимізації біофармацевтичних процесів.
8	Споживачі	<ul style="list-style-type: none"> - Фармацевтичні компанії - Дослідницькі інститути - Академічні установи - Медичні центри
9	Джерела фінансування	Зовнішні (Державні гранти та програми)
10	Потенційні постачальники складових компонентів розробки	Компанії «General Electric», «Toshiba», «SonoSite»
11	Спосіб реалізації продукції	Розробка маркетингової стратегії для просування продукції лабораторії. Співпраця з медичними центрами, фармацевтичними компаніями та дослідницькими установами.

Активне використання електронних систем публічних закупівель, наприклад, через «Prozorro».

6.2 Детальний ринковий аналіз реалізації проєкту

Визначення сильних (S), слабких (W) та нейтральних (N) характеристик ідеї стартап-проєкту у порівнянні із потенційними конкурентами (лабораторія для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції процесів), представлено у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2. Порівняльна таблиця сильних, слабких та нейтральних характеристик проєкту

№ п/п	Характеристика	Пропозиції конкурентів				S	W	N
		Власний проєкт	Qsonica	Covaris	Hielscher Ultrasonics			
1	Довіра потенційних користувачів	-	+	+	+		+	
2	Контроль якості	-	+	+	+			+
3	Наявність та доступність ресурсів	-	+	+	+		+	
4	Налагоджена лінія виробництва	-	+	+	+		+	
5	Ефективність	+	+	+	-	+		
6	Вартість виробництва	+	-	-	-	+		

Порівнявши сильні, слабкі та нейтральні сторони проекту, можна зробити висновок, що ефективність технології та вартість виробництва у порівнянні з аналогами є сильними сторонами концепції. Водночас недоліками є лінії виробництва, відсутність налагодженого контролю якості та довіра потенційних користувачів. Тим не менш, контроль якості може забезпечити потенційний замовник, у цьому випадку Міністерство охорони здоров'я України, тому ця характеристика є нейтральною [65].

Крім того, розглянемо фактори можливостей (можливості) і загроз (загрози), представлені в таблицях 6.3 та 6.4.

Таблиця 6.3. Фактори можливостей

№ п/п	Фактор	Можливість	Можлива реакція
1	Відсутність конкуренції на ринку	Відсутні лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції в Україні	Можливість отримати підтримку інвесторів (як внутрішніх, так і закордонних) та уряду
2	Науково-технічний розвиток	Проведення фундаментальних досліджень у сфері ультразвукової стимуляції процесів.	Укладання стратегічних партнерств з науковими установами та фармацевтичними компаніями. Активна участь у наукових конференціях та виступи з результатами досліджень.
3	Стратегічна важливість проекту для держави	Проект сприяє створенню та впровадженню нових технологій в біофармацевтичній галузі, що збільшує	Розвиток високотехнологічного сектору в біофармацевтиці сприяє економічному зростанню, створенню нових робочих місць та залученню інвестицій.

		конкуренентоспроможність національного бізнесу.	
--	--	---	--

Таблиця 6.4. Фактори загроз

№ п/п	Фактор	Загроза	Можлива реакція компанії
1	Поява нових конкурентів	Збільшення глобального конкурентного тиску може призвести до зростання кількості учасників на ринку. Університети та дослідницькі центри можуть випускати нові технології, які стають конкурентоспроможними.	Постійне вдосконалення та впровадження нових технологій для підтримки конкурентоспроможності. Укладання стратегічних партнерств з університетами, дослідницькими центрами та промисловими партнерами для об'єднання сил.
2	Державне регулювання	Складність реєстрації бізнесу та медичних засобів. Затримки у процесі отримання ліцензій чи сертифікатів	Встановлення систем якості та відповідність їм вимог стандартів, таких як ISO 9001. Найняти кваліфікованого юриста та бухгалтера для обліку
3	Забезпечення якості лабораторії	Відсутність точності та непередбачувані похибки в дослідженнях можуть призвести до невірних	Проведення ретельного аналізу та вдосконалення всіх етапів дослідницького процесу для забезпечення

		результатів та впливати на якість досліджень.	максимальної точності та уникнення помилок.
--	--	---	---

Розглянемо також аналіз конкуренції в галузі, використовуючи методіку М. Портера:

1. Потужність постачальників.

В світі розвинута мережа постачальників обладнання для проектування лабораторії та проведення в ній досліджень, проте в самій Україні постачальників немає. Натомість в нашій країні наявні підрядники по ремонту та дистрибуції. Отже, можна вважати що постачальники не будуть мати вирішальну роль у бізнес-моделі [66].

2. Потужність покупців.

Ключовим клієнтом у нас буде виступати наша держава, потрібно враховувати особливості надання послуг для державних установ (дотримання юридичних формальностей, продажі через платформу публічних закупівель, антикорупційні перевірки тощо).

3. Загроза нових учасників.

Технологічна доступність, а саме поява нових технологій або методів, які можуть конкурувати з ультразвуковою стимуляцією, що використовується в лабораторії, тому потрібно розвивати вигідну пропозицію для своїх клієнтів. Через зміни в ринковій динаміці, можуть бути створені нові можливості для учасників. Отже, для ефективного управління цією загрозою, лабораторія повинна продовжувати інноваційний розвиток, утримувати високий рівень якості та ефективно просувати свої технології на ринок, щоб зберігати конкурентні переваги.

4. Загроза заміни товарів/послуг.

Дана загроза може виникнути, якщо існуючі або нові технології, методи чи конкуренти представляють собою альтернативи, які виявляться більш ефективними, економічно вигідними чи інноваційними. Найбільшу загрозу

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	73
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

становлять конкуренти, які можуть виявитися важливими гравцями на ринку через свої технологічні здобутки та з'явлення більш економічно вигідних альтернатив, які можуть привабити клієнтів. Лабораторія повинна утримувати свою конкурентоспроможність через постійний розвиток, інновації та вдосконалення своїх технологій. Також важливо вивчати ринок, слідкувати за тенденціями та реагувати на зміни в попиті.

5. Конкурентне суперництво.

Конкурентне суперництво у проєкті лабораторії для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції процесів у біофармацевтичній інженерії може виникнути внаслідок боротьби за ринкові позиції та клієнтів.

Лабораторія повинна стратегічно розвиватися, постійно вдосконалювати свої методи та процеси, впроваджувати новаторські рішення та проведення досліджень для покращення існуючих методів, розширювати географію обслуговування та конкуренцію на міжнародному рівні, а також укладати стратегічні партнерства з іншими компаніями чи організаціями [67].

Отже, відштовхуючись від основних п'яти сил Потрета, ми можемо зробити висновок, що наш стартап є стабільним як від внутрішніх, так і від зовнішніх загроз.

Опишемо також фактори конкурентоспроможності нашого продукту у таблиці 6.5.

Таблиця 6.5. Фактори конкурентоспроможності.

№ п/п	Фактор	Обґрунтування
1	Новизна	Розробка та впровадження новітніх технологій ультразвукової стимуляції, які виходять за межі традиційних методів в біофармацевтичній інженерії, а також проведення досліджень, що виходять за рамки існуючих підходів.

2	Якість	Якість є ключовим фактором конкурентоспроможності у сфері біофармацевтичної інженерії, і лабораторія повинна активно працювати над її підвищенням для здобуття та утримання лідерських позицій на ринку.
3	Ціна	Впровадження гнучкої системи ціноутворення, а також забезпечення прозорості в ціноутворенні ультразвукової стимуляції процесів задасть високий рівень конкурентоспроможності.

Проведемо також SWOT-аналіз стартап-проекту.

Таблиця 6.6. SWOT-таблиця

<p>Сильні сторони</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наукова компетентність; • Технологічний прогрес; • Інноваційний підхід; • Гнучкість та адаптабельність. 	<p>Слабкі сторони</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фінансові витрати; • Залежність від технологій; • Неопитування ринку.
<p>Можливості</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ринковий запит; • Партнерські відносини; • Глобальна експансія. 	<p>Загрози</p> <ul style="list-style-type: none"> • Конкурентні задачі; • Зміни урядової політики; • Технічні ризики.

Проведемо також технологічний аудит стартап проекту за допомогою аналізу технологічної здійсненності ідеї проекту.

Технології для реалізації ідеї: Застосування ультразвукових систем.

Наявність технологій: наявні, проте існує потреба у покращенні реалізації процесу та допрацювання у моделюванні процесів.

Доступність технологій: доступні.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	75
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таким чином, можна вважати, що технічна реалізація за даних умов є можливою.

6.3 Розрахунок фінансових показників

Орієнтовна вартість створення лабораторії для ультразвукової стимуляції представлена у таблицях 6.7, 6.8. Розрахунки представлені на виробництво і утримання однієї лабораторії.

Таблиця 6.7. Витрати на матеріали

№ п/п	Найменування	Вартість (у млн грн)
1	Лабораторна апаратура та меблі	3,2
2	Освітлення та забезпечення	0,12
3	Технічне обладнання	0,1
4	Дослідницькі матеріали	0,05
5	ІТ та Автоматизація	0,15
	Усього	3,62

Таблиця 6.8. Оперативні витрати

№ п/п	Найменування	Показник
1	Кількість людино-годин, за один рік у лабораторії	100 800 годин
2	Кількість працівників	50 чоловік
3	Вартість (середня заробітна плата до податків – 30 000 грн/місяць)	18 млн грн
4	Оренда приміщення та обладнання (на рік)	1,2 млн грн
5	Вартість додаткових витрат (транспортування, юридичні формальності, амортизаційні витрати, податки тощо)	2 млн грн
	Усього	≈ 21,2 млн грн

Таким чином, орієнтовний розрахунок вартості роботи лабораторії рік становить близько 24 млн грн. Водночас, для повноцінного запуску виробництва потрібно враховувати вартість випробувань, сертифікації, контролю якості та інші форс-мажорні витрати.

6.4 Розробка ринкової стратегії стартап проєкту

Для успішної реалізації даного стартап проєкту необхідною є розробка ринкової стратегії підприємства, що передбачає визначення цільової групи потенційних споживачів, розробка стратегії розвитку та стратегії протидії конкурентам.

Таблиця 6.9. Вибір цільової групи потенційних споживачів

№ п/п	Фактор	Характеристика
1	Профіль цільової групи	Державні
2	Готовність споживачів споживати продукт	Готові
3	Орієнтовний попит у межах цільової групи	Високий
4	Ступінь конкуренції	Середній
5	Простота входу	Складний

Визначимо також базову стратегію розвитку для нашого стартап проєкту.

- 1) Альтернатива розвитку: покращення сильних сторін проєкту та технології;
- 2) Стратегія охоплення ринку: урізноманітнення маркетингового дослідження;
- 3) Ключові позиції спроможності до конкуренції: ефективність якісної роботи лабораторії;
- 4) Базова стратегія розвитку: диференціація.

У випадку появи конкурентів на внутрішньому ринку, базова стратегія поведінки буде складатися з основних характеристик:

- 1) Розробка та вдосконалення ультразвукових технологій, що виходять за межі конкурентів;
- 2) Проведення рекламних кампаній для підвищення обізнаності клієнтів про переваги використання ультразвуку в біофармацевтиці;
- 3) Адаптація гнучких цінових стратегій в залежності від конкретних умов ринку;
- 4) Розвиток стратегічних партнерств з біофармацевтичними компаніями та дослідницькими установами;
- 5) Систематичний аналіз та адаптація до змін на ринку та конкурентному середовищі.
- 6) Основною стратегією конкурентної поведінки буде домінатор.

Висновки до розділу 6.

У даному розділі був описаний стартап-проект по проектуванню лабораторії для моделювання ультразвукової стимуляції біофармацевтичний процесів. З впровадженням ультразвукових технологій у лабораторійні дослідження можна досягти значного прогресу у підвищенні ефективності та якості виробництва біологічних препаратів. Розглянуті економічні, фінансові та ринкові характеристики даного підприємства, оцінені сильні та слабкі сторони, а також способи зменшення негативного впливу зовнішніх та внутрішніх чинників. Була розрахована оцінка вартості виробництва та розроблена стратегія ринкової поведінки.

Стартап вирізняється своєю інноваційністю, здатністю до постійного вдосконалення та гнучкістю у відповіді на змінні умови ринку. Акцент на диференціацію технологій, високий стандарт обслуговування клієнтів та стратегічні партнерства роблять цей стартап конкурентноспроможним.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	78
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ВИСНОВКИ

В магістерській дисертації спроектовано лабораторію для моделювання шляхів ультразвукової стимуляції в біомедичній та біофармацевтичній інженерії.

На основі літературних даних було обґрунтовано доцільність використання ультразвуку в біоінженерних процесах для підвищення їх ефективності та його позитивний вплив на ріст та розвиток клітин різних таксономічних груп мікроорганізмів. Крім того, обґрунтовано параметри ультразвукової обробки, її час та вибір дослідних об'єктів.

Запропонована в проєкті лабораторія передбачає використання передових технологій та обладнання для проведення досліджень та обробки отриманих результатів. Вона відповідає вимогам нормативних документів діючих в галузі та забезпечує оптимальні умови для проведення досліджень. В магістерській дисертації розроблено технологічну схему функціонування лабораторії, надано схему компоновки приміщень з залежності від функціональних груп виконання робіт та особливостей апаратурного забезпечення процесу, а також схему логістичних потоків сировини, матеріалів, напівпродуктів та персоналу.

Для забезпечення високої ефективності досліджень була розроблена система забезпечення якості в лабораторії, включаючи рекомендації до проведення технологічних процесів, персоналу сировини та матеріалів, а також – методи контролю якості проміжних стадій, напівпродуктів та кінцевого продукту.. Вона враховує вимоги стандартів та чинних нормативних документів і забезпечує дотримання високих стандартів управління якістю.

Аналіз ризиків, пов'язаних з проєктом, був оцінений в залежності від критичності стадій технологічного процесу, їхнього впливу на результат та вірогідності виникнення потенційної ризику. На основі аналізу ризиків була проведена перспективна валідація лабораторії та шляхи попередження й

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	79
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

контролю тих з них, які потенційно найбільш небезпечні для проведення досліджень.

На завершальному етапі дослідження був запропонований стартап-проект для впровадження розробленої технології. Цей проект включає в себе плани комерційного використання технології та перспективи її впровадження на ринок біофармацевтичних інженерних досліджень.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	80
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Escoffre, J. M. High-intensity ultrasound: Biological effects and industrial applications. Trends in Biotechnology/ Escoffre, J. M., Piron, J., Novell, A. // 38(6), 664-676. – 2020.
2. High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery / P. P.Christopher, T. Melissa, P. Samuel, Z. Ingeborg. – 2014. PMID: 24735765 DOI: 10.18433/j3zp5f.
3. Priya, M. Applications of ultrasound in the beverage industry / Priya, M., Raj, V. // John Wiley & Sons. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: https://www.researchgate.net/publication/297918670_Applications_of_ultrasound_in_the_beverage_industry.
4. Helfield, B. L. Time-Resolved Imaging of Contrast Uptake and Tissue Perfusion within the Lung Microvasculature/ Helfield, B. L., Chen, X., Watkins, S. C. // PLoS ONE, 11(6), e0154983. – 2016.
5. Bubbles in an acoustic field: an overview. Ultrasonics sonochemistry/ Ashokkumar, M., Lee, J., Kentish, S., Grieser, F. // 14(4), 470-475. – 2007.
6. Mason T. J. Sonochemistry: the uses of ultrasound in chemistry. Royal Society of Chemistry/ Mason. – 2011.
7. Stride E. Novel microbubble preparation technologies. / E. Stride, M. Edirisinghe // 6(2), 191-199. – 2010.
8. Crum L. A. Acoustic cavitation-mediated delivery of small interfering ribonucleic acids with phase-shift nano-emulsions. L. A. Crum, Y. Mao. – 2011. – Ultrasonics sonochemistry, 18(6), 1365-1370.
9. Nyborg W. L. Biological effects of ultrasound: development of safety guidelines. Part II: General review. / W. L. Nyborg // Ultrasound in medicine & biology, 36(8), 1125-1145. – 2010.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	81
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

10. Feng Y. Effects of ultrasound on meat tenderness and water holding capacity in high voltage electrostatic field-assisted dry aging. / Y. Feng, Y. Zhang, C. Zheng // Meat science, 145, 75-84. – 2018.
11. Li Y. Ultrasound-assisted extraction of soluble protein from porcine liver and evaluation of its functional properties. Y. Li, L. Wang, J. Sun // Journal of Food Processing and Preservation, 42(5), e13576. – 2018.
12. Advances in ultrasound assisted extraction of bioactive compounds from cash crops—a review. J. Cai, Y. Wang, J. Liang, Z. Liu // Ultrasonics sonochemistry, 48, 538-549.. – 2018.
13. Mohan C. O. Advances in ultrasound-assisted extraction of bioactive compounds from cash crops—a review. C. O. Mohan, D. Sivakumar, R. Rengasamy // Journal of food science and technology, 55(6), 1993-2006. – 2018.
14. Applications of power ultrasound in food processing. A. Rehman, Q. Tong, H. Qiu, H. Yang // Trends in Food Science & Technology, 81, 36-46. – 2018.
15. Wu J. Ultrasound, cavitation bubbles and their interaction with cells. J. Wu, W. L. Nyborg // Advanced Drug Delivery Reviews, 60(10), 1103–1116. – 2008.
16. Mallin M. Introduction to Bedside Ultrasound: Volume 2 / M. Mallin, M. Dawson., 2013. – 364 c. – (Emergency Ultrasound Solutions).
17. Trehalose promotes the survival of *Saccharomyces cerevisiae* during lethal ethanol stress, but does not influence growth under sublethal ethanol stress. D. Maresca, A. Lakshmanan, C. T. Lee, M. Jayabalan // FEMS Yeast Research, 13(7), 564–576. – 2013.
18. Khedkar A. A review on ultrasonic desorption of water and air-stable self-assembled monolayers from Au, Ag and Pt surfaces. A. Khedkar, D. Bodas // Beilstein Journal of Nanotechnology, 7, 120–134. – 2016.
19. High-intensity ultrasound: Biological effects and industrial applications. / J. M. Escoffre, J. Piron, A. Novell, A. Bouakaz // Trends in Biotechnology, 38(6), 664–676. – 2020.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	82
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

20. Cintas P. Ultrasound-Mediated Activation of Enzymes: A Journey from Present Knowledge to Future Prospects. In M. Ashokkumar (Ed.), Handbook of Ultrasonics and Sonochemistry P. Cintas // (pp. 1191–1213). Springer. – 2018.
21. Ultrasound Curricula in Undergraduate Medical Education: A Scoping Review / T. Usman, T. Brandon, S. Manni, A. Jonathan. – 2018. PMID: 28748549 DOI: 10.1002/jum.14333.
22. The EFSUMB website, a great source for ultrasound information and education / F. D. Christoph, R. Lynne, S. Adrian, H. G. Odd. – 2017. – PMID: 28180203 DOI: 10.11152/mu-938.
23. Effect of energy-gathered ultrasound on Alcalase / H. Ma et al. Ultrasonics Sonochemistry. 2011. Vol. 18, no. 1. P. 419–424. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2010.07.014>
24. Effects of ultrasound and ultrasound assisted alkaline pretreatments on the enzymolysis and structural characteristics of rice protein / S. Li et al. Ultrasonics Sonochemistry. 2016. Vol. 31. P. 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.11.019>
25. Effects of multi-frequency power ultrasound on the enzymolysis and structural characteristics of corn gluten meal / J. Jin et al. Ultrasonics Sonochemistry. 2015. Vol. 24. P. 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2014.12.013>
26. Barton S., Bullock C., Weir D. The effects of ultrasound on the activities of some glycosidase enzymes of industrial importance. Enzyme and Microbial Technology. 1996. Vol. 18, no. 3. P. 190–194. [https://doi.org/10.1016/0141-0229\(95\)00092-5](https://doi.org/10.1016/0141-0229(95)00092-5)
27. Evaluation of activity of a commercial amylase under ultrasound-assisted irradiation / M. Souza et al. Ultrasonics Sonochemistry. 2013. Vol. 20, no. 1. P. 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2012.05.012>
28. Use of Alcalase in the production of bioactive peptides: A review / G. Veymar, M. Roberto, El-Hocine Siar, T. Olga. – 2020. – PMID: 33091472 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.10.060.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	83
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

29. Subash C. B. Biotechnological Processes in Microbial Amylase Production / C. B. Subash, A. Periasamy, L. Thangavel. – 2017. – PMID: 28280725 PMCID: PMC5322433 DOI: 10.1155/2017/1272193.
30. Reva A. C. Sonography: Introduction to Normal Structure and Function / A. C. Reva, B. T. Betty., 2015. – 736 c. – (4th Edition; 323322840).
31. Paul L. A. Clinical Ultrasound, 2-Volume Set / L. A. Paul, M. B. Grant, J. W. Michael. – 2011. – 1624 c. – ISBN: 9780702031311.
32. Vivien Gibbs G. Ultrasound Physics and Technology: How, Why and When / G. Vivien Gibbs, C. David, S. Antonio // Elsevier Health Sciences ISBN 9780702030413. – 2009.
33. Ultrasound-assisted fermentation enhances bioethanol productivity / A. Z. Sulaiman et al. Biochemical Engineering Journal. 2011. Vol. 54, no. 3. P. 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2011.01.006>
34. Effect of low-level ultrasound treatment on the production of L-leucine by *Corynebacterium glutamicum* in fed-batch culture / Y. Zhang et al. Bioengineered. 2021. Vol. 12, no. 1. P. 1078–1090. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1906028>
35. Applications of Ultrasound to Enhance Mycophenolic Acid Production / Y. Zhao et al. Ultrasound in Medicine & Biology. 2012. Vol. 38, no. 9. P. 1582–1588. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.04.014>
36. Low ultrasonic stimulates fermentation of riboflavin producing strain *Ecemothecium ashbyii* / D. Chuanyun et al. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2003. Vol. 30, no. 1-2. P. 37–41. [https://doi.org/10.1016/s0927-7765\(03\)00022-5](https://doi.org/10.1016/s0927-7765(03)00022-5)
37. Pitt W. G., Ross S. A. Ultrasound Increases the Rate of Bacterial Cell Growth. Biotechnology Progress. 2003. Vol. 19, no. 3. P. 1038–1044. <https://doi.org/10.1021/bp0340685>
38. Avhad D. N., Rathod V. K. Ultrasound assisted production of a fibrinolytic enzyme in a bioreactor. Ultrasonics Sonochemistry. 2015. Vol. 22. P. 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2014.04.020>

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	84
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

39. Islam M. N., Zhang M., Adhikari B. The Inactivation of Enzymes by Ultrasound— A Review of Potential Mechanisms. *Food Reviews International*. 2013. Vol. 30, no. 1. P. 1–21. <https://doi.org/10.1080/87559129.2013.853772>
40. UKRAINIAN SCIENTIFIC INSTITUTE OF CERTIFICATION – <https://unicert.ua/en/>
41. ДСТУ EN ISO 13485:2018 Медичні вироби. Система управління якістю. Вимоги до регулювання (EN ISO 13485:2016, IDT; ISO 13485:2016, IDT) – <https://online.budstandart.com/ua/>
42. Clinical-laboratory and ultrasound parallels of changes in the liver and thyroid gland in diffuse toxic goiter / K. Z. Lavruk, F. P. Dudiy, N. V. Skrypnyk, V. H. Mishchuk // PMID: 35186140 PMCID: PMC8852630 DOI: 10.25122/jml-2021-0291. – 2022.
43. Priego C. Ultrasound in analytical chemistry / C. Priego, D. Luque // PMID: 17103146 DOI: 10.1007/s00216-006-0966-4. – 2007.
44. Matthew J. Z. Local exhaust ventilation systems for the gross anatomy laboratory / J. Zdilla Matthew // PMID: 33279395 PMCID: PMC8169711 DOI: 10.1016/j.morpho.2020.11.002. – 2021.
45. Mahmoud E. *Aspergillus awamori* positively impacts the growth performance, nutrient digestibility, antioxidative activity and immune responses / E. Mahmoud, D. Mahmoud, A. Mohamed // PMID: 32902158 PMCID: PMC7840208 DOI: 10.1002/vms3.345. – 2021.
46. Ahmed S. *Aspergillus awamori* feeding modifies lipid metabolism / S. Ahmed, O. Akira, Y. Masahiro. – 2013. – PMID: 23841078 PMCID: PMC3694365 DOI: 10.1155/2013/594393.
47. Transformation of Litchi Pericarp-Derived Condensed Tannin with *Aspergillus awamori* / L. Sen, L. Qing, Y. Bao, D. Xuewu // PMID: 27420043 PMCID: PMC4964443 DOI: 10.3390/ijms17071067. – 2016.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	85
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

48. Antifungal Activity of Thymol against *Aspergillus awamori* and *Botrytis aclada* / O.Ji Yeon, S. Siti, E. Volynchikova, J. K. Yu // PMID: 36721790 PMCID: PMC9848290 DOI: 10.1080/12298093.2022.2158557. – 2022.
49. *Aspergillus awamori* MK788209 cellulase: production, statistical optimization / M.Faten, W. Hala, S. Samar, E. Heba // PMID: 38183135 PMCID: PMC10768301 DOI: 10.1186/s12934-023-02286-w. – 2024.
50. Single substitution in α -helix of active center enhanced thermostability of *Aspergillus awamori* exo-inulinase / A.Dotsenko, J. Denisenko, I. Zorov, L. Wasserman // PMID: 36473387 DOI: 10.1016/j.jmgm.2022.108381. – 2023.
51. A Metabolomics study of metabolites associated with the glomerular filtration rate / P.Hongquan, L. Xun, A. Chiwa, Z. Haibin // PMID: 37085754 PMCID: PMC10122376 DOI: 10.1186/s12882-023-03147-9. – 2023.
52. Massimo F. Systems healthcare: a holistic paradigm for tomorrow / F. Massimo, M. Mark, C. Elenora // PMID: 29258513 PMCID: PMC5738174 DOI: 10.1186/s12918-017-0521-2. – 2017.
53. Gareth I. General practices secure substantial reduction in premises service charges after settlement / Iacobucci Gareth // PMID: 37308244 DOI: 10.1136/bmj.p.1329. – 2023.
54. Chichirez C. M. Interpersonal communication in healthcare / C. M. Chichirez, V. L. Purcarea // PMID: 30140317 PMCID: PMC6101690. – 2018.
55. Hospital health personnel's knowledge of initiatives on the appropriateness of clinical practice / P.Tudela, G. Ezcurra, C. Gaona, A. Urrutia // PMID: 34544644 DOI: 10.1016/j.rceng.2021.04.006. – 2022.
56. Immobilized glucoamylase based on ZIF-8: Preparation, response surface optimization, characterization / Z.Xuyan, H. Min, W. Lei, L. Yuanyi // PMID: 37326335 DOI: 10.1111/1750-3841.16667. – 2023.
57. The glucoamylase from *Aspergillus wentii*: Purification and characterization / C. L.Munira, D. S. Fabiane, B. Paulo, O. Marco // PMID: 33783000 DOI: 10.1002/jobm.202000595. – 2021.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	86
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

58. Glucoamylase: structure/function relationships, and protein engineering / J.Sauer, B. W. Sigurskjold, U. Christensen, T. P. Frandsen // PMID: 11150611 DOI: 10.1016/s0167-4838(00)00232-6 Full text linksCite. – 2000.
59. Chiba S. Molecular mechanism in alpha-glucosidase and glucoamylase / S. Chiba // PMID: 9301101 DOI: 10.1271/bbb.61.1233. – 1997.
60. Application of Biomass Corrosion Inhibitors in Metal Corrosion Control: A Review / W.Qihui, W. Ruozhou, Z. Qi, Z. Chongkang // PMID: 36985804 PMCID: PMC10055952 DOI: 10.3390/molecules28062832. – 2023.
61. Tait D. S. Executive Leadership and Physician Well-being: Nine Organizational Strategies to Promote Engagement and Reduce Burnout D. S. Tait, H. N. John // PMID: 27871627 DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.10.004. – 2017.
62. Purification and characterization of glucoamylase of *Aspergillus oryzae* from Luzhou-flavour Daqu / W.Chuan, Y. Lianlu, L. Lunan, T. Shichao // PMID: 32623532 DOI: 10.1007/s10529-020-02956-4. – 2020.
63. Secondary structural alterations in glucoamylase as an influence of protein aggregation / A.Minhal, I. Afshin, F. Mohammad, N. Aabgeena // PMID: 28137466 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.01.086. – 2017.
64. Transdermal delivery via medical device technologies / S.Shubhangi, H. Ryan, C. Blake, S. Abhay // PMID: 36222232 DOI: 10.1080/17425247.2022.2135503. – 2022.
65. Ministry of Health of Ukraine – <https://en.moz.gov.ua/>
66. Understanding Business Models in Health Care / S.Alok, S. Gregory, W. Michael, V. Alexander // PMID: 27018909 DOI: 10.1097/BSD.0000000000000380. – 2016.
67. Development and Implementation of a Standard Format for Clinical Laboratory Test Results / G. H.Ronald, Q. Douglas, I. Mark, A. A. Simone // PMID: 35713605 DOI: 10.1093/ajcp/aqac067. – 2022
68. INFLUENCE OF HYDRODYNAMIC PARAMETERS ON THE SYNTHESIS OF TARGET METABOLITES AND THE DEGREE OF DISINTEGRATION DURING THE SUBMERGED CULTIVATION OF MICROMYCETES /

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	87
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

V.Motronenko, M. Bakalchuk, A. Novosad, O. Harmash // Faculty of Biotechnology and Food Sciences. – 2022. – DOI: <https://doi.org/10.55251/jmbfs.4621>

69. Chemical metabolite synthesis and profiling: Mimicking in vivo biotransformation reactions / C. B. Amol, N. S. Sachin, A. Sristi, B. Arpon // Elsevier Inc.. – 2023. – PMID: 37453238 DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106722.

					БФ2111.31.40.001 ПЗ	88
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		