

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико - фармацевтичних технологій
Кафедра біотехнології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «УДОСКОНАЛЕННЯ ВИРОБНИЦТВА СУПОЗИТОРІЇВ З
ІНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2В»

Виконав : здобувачка вищої освіти групи БТ621(3,10д)-02
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія

Куц Поліна

Керівник: Асистент кафедри біотехнології, доктор філософії
Аліна СОЛОВЙОВА

Рецензент: Професор закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів, д.фарм.н.,
проф. Олександр КУХТЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена удосконаленню технологічного процесу виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b. Розглянуто технологічні стадії виробництва, нормативно-технічне забезпечення, вимоги належної виробничої практики (GMP), а також аспекти екологічного моніторингу. Удосконалення технології виробництва, виконано в ТОВ «Біолік Фарма», що займається розробкою, виробництвом та дистрибуцією лікарських засобів.

Ключові слова: інтерферон альфа-2b, супозиторії, фармацевтичне виробництво, технологічний процес, удосконалення, GMP, апаратурна схема.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the improvement of the technological process of production of interferon alpha-2b suppositories. The technological stages of production, regulatory and technical support, requirements of good manufacturing practice (GMP), as well as aspects of environmental monitoring are considered. Improvement of the production technology was carried out at LLC «Biolik Pharma», which is engaged in the development, production and distribution of medicines.

Keywords: interferon alpha-2b, suppositories, pharmaceutical production, technological process, improvement, GMP, equipment scheme.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД	7
2.ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ,МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ	19
2.1. Характеристика готового продукту	19
2.2. Характеристика сировини та матеріалів	22
2.3. Характеристика біологічного об'єкту	24
2.4 Біосинтез цільового продукту	27
3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	31
3.1. Розрахунок матеріального балансу.....	31
3.2. Розрахунок і вибір технологічного обладнання (із кресленням основного апарату)	33
3.3. Опис технологічного процесу	38
3.4. Схема виробництва (зі специфікацією обладнання)	47
3.5. Критичні параметри виробництва	48
3.6. Екологічні аспекти виробництва.....	51
ВИСНОВОК	57
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	59
ДОДАТКИ	68

					162.02.05.00 000 ПЗ			
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Куц П.О.				Удосконалення виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b» Пояснювальна записка	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевірив	Соловйова А.В.						1	
						НФаУ Кафедра біотехнології		
Н. контр.								
Затвердив	Хохленкова Н.В.							

ВСТУП

Актуальність теми. Сучасний фармацевтичний ринок активно розвивається, постійно зростає попит на ефективні та безпечні лікарські засоби з імуномодулюючою дією. Одним із таких засобів є інтерферон альфа-2b, який широко застосовується у лікуванні вірусних інфекцій, онкологічних та імунозалежних захворювань. Супозиторні лікарські форми мають низку переваг, зокрема обхід шлунково-кишкового тракту, зручність застосування та високу біодоступність, що робить їх актуальними для пацієнтів різних вікових категорій.

У зв'язку з цим є актуальним удосконалення технології виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b, що дозволить підвищити якість, стабільність препарату, зменшити ризики контамінації та забезпечити відповідність сучасним вимогам GMP.

Удосконалення технології виробництва, виконано в ТОВ «Біолік Фарма», що займається розробкою, виробництвом та дистрибуцією лікарських засобів. Згідно з апаратурною схемою, удосконалення передбачає автоматизацію ключових етапів процесу, включаючи змішування, дозування, термостатування та упаковку готової продукції. Впроваджено такі елементи, як автоматична термостатована лінія розплаву супозиторної основи, сучасні реактори з рубашками для точного контролю температури, автомат пакування та локальний стерильний стіл, що знижують ризик мікробного забруднення та людського фактору. Це сприяє підвищенню відтворюваності процесу, покращенню умов стерильності та оптимізації виробничого циклу.

Окрім клінічної ефективності, сучасні тенденції фармацевтичного виробництва акцентують увагу на впровадженні інноваційних технологій, автоматизації процесів, дотриманні екологічних стандартів та забезпеченні стабільності біологічно активних сполук у складі лікарських форм. Виробництво препаратів на основі рекомбінантних білків, зокрема інтерферону альфа-2b, потребує особливо точного дотримання

температурного режиму, контролю рН, стерильності та ретельного дозування, що робить технологічний процес високоточним і наукоємним.

Важливо також враховувати сучасні виклики у сфері глобальної охорони здоров'я, серед яких значне поширення вірусних захворювань, розвиток імунopatологій та зростання попиту на інтерфероновмісні засоби, що ще більше підвищує значущість розробки та оптимізації ефективної супозиторної лікарської форми.

З огляду на зростаючу потребу у безпечних і ефективних імунотулюючих препаратах, удосконалення технології виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b має не лише фармацевтичне, а й соціальне значення. Це відкриває перспективи для розробки нових підходів до лікування широкого спектру захворювань, забезпечення стабільності терапевтичного ефекту та підвищення рівня життя пацієнтів.

Мета роботи є розробка та обґрунтування удосконалення технологічного процесу виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b.

Для досягнення мети були визначені завдання:

- Дослідити фізико-хімічні властивості інтерферону альфа-2b та допоміжних речовин, що входять до складу супозиторіїв.
- Проаналізувати сучасні технології виробництва супозиторних лікарських форм.
- Розробити технологічну схему виготовлення супозиторіїв з урахуванням вимог належної виробничої практики.
- Визначити необхідне обладнання та обґрунтувати вибір основного апарата.
- Провести екологічний аналіз виробництва та розглянути можливості мінімізації негативного впливу на довкілля.

Об'єктом роботи є процес виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b та рекомбінантний штам *Escherichia coli* SX50.

Предметом роботи є технологічний процес виготовлення супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b, зокрема його стадії, обладнання, нормативно-

					162.02.05.00 000 ПЗ	5

технічне забезпечення та екологічні аспекти.

Методи, аналітичний огляд літератури та нормативної документації, порівняльний аналіз технологій, скринінг даних, технологічні розрахунки, побудова графічних схем.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений варіант удосконаленого технологічного процесу може бути впроваджений на вітчизняних фармацевтичних підприємствах для підвищення ефективності виробництва супозиторних форм інтерферону альфа-2b та забезпечення їх стабільної якості відповідно до вимог GMP.

За темою роботи опубліковано тези: Куц П. Організація виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2В / Куц П., наук. кер.: Соловійова А.В. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: мат. XXXI міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (23-25 квітня 2025 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2025. – С. 160.

					162.02.05.00 000 ПЗ	6

1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1. Значення для організму, фізіологічні функції та властивості

Розробка та впровадження біотехнологічних препаратів, зокрема рекомбінантного інтерферону альфа-2b, на сьогоднішній день є одним із пріоритетних напрямів сучасної фармацевтичної промисловості. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), біотехнологічні лікарські засоби становлять понад 30% світового ринку фармацевтичної продукції, а частка рекомбінантних білкових препаратів неухильно зростає щороку [1].

Інтерферон альфа-2b - це цитокін, що синтезується у вигляді рекомбінантного білка за допомогою трансформованих штамів *Escherichia coli*. Він має виражену противірусну, імуномодулюючу та протипухлинну активність, що зумовлює його широке використання при лікуванні вірусних гепатитів, папіломатозу, герпесу, а також в онкологічній терапії [2]. За результатами численних клінічних досліджень встановлено, що ректальні супозиторії з інтерфероном забезпечують пролонговану дію, знижують ризик побічних реакцій і мають високу біодоступність [3].

На відміну від традиційних ін'єкційних форм, супозиторії характеризуються меншою інвазивністю, можливістю локального та системного впливу, зручністю застосування, особливо в педіатричній та геріатричній практиці. За даними сучасних фармакологічних оглядів, супозиторні лікарські форми з біологічно активними речовинами, зокрема білкової природи, мають високу клінічну ефективність за умови правильного підбору основи та стабілізаторів [4].

У світовій практиці виробництво рекомбінантних інтерферонів ґрунтується на методах генної інженерії з використанням бактеріальних продуцентів. Штам *E. coli*, модифікований для синтезу людського інтерферону, є найбільш поширеним завдяки високій швидкості росту,

					162.02.05.00 000 ПЗ	7

здатності до масштабування та добре дослідженим механізмам експресії білків [5].

Після ферментації основною задачею є збереження біологічної активності молекули під час всіх стадій технологічного процесу. Згідно з дослідженнями, критичним фактором є дотримання температурного режиму, контроль рН та стабілізація з використанням білкових носіїв (наприклад, альбуміну), антиоксидантів (аскорбінової кислоти) та консервантів (метилпарагідроксibenзоату) [6].

Ринок біотехнологічних лікарських засобів зростає в середньому на 7–10% щорічно, а рекомбінантні білки становлять вагомую частину цього сегмента. Інтерферон альфа-2b, як один із найвідоміших представників імуномодуючих препаратів, застосовується в терапії хронічних вірусних захворювань, онкологічних патологій та імунодефіцитів. Його виробництво здійснюється шляхом культивування генетично модифікованого штаму *Escherichia coli*, що містить плазмиду з геном людського інтерферону [1–3].

Синтез інтерферону в бактеріальних клітинах передбачає процеси експресії білка, накопичення в цитоплазмі або у вигляді включень, після чого проводиться лізис клітин, очищення білка (за допомогою хроматографії, ультрафільтрації, осадження) та його подальша стабілізація. Особливої уваги заслуговують методи отримання активного інтерферону в біологічно доступній формі, зокрема через редукуюче розгортання білка та рефолдинг [4].

На відміну від ін'єкційних форм, ректальні супозиторії мають ряд переваг, серед яких:

- уникнення ефекту "першого проходження" через печінку;
- зменшення ризику системних побічних реакцій;
- можливість тривалого вивільнення діючої речовини;
- відсутність болю при введенні, що критично для дитячої та геріатричної практики [5–6].

Фармацевтична супозиторна основа, яка використовується при виробництві інтерферонвмісних препаратів, як правило, містить

поліетиленоксида різної молекулярної маси (наприклад, ПЕО-1500 і ПЕО-400), які забезпечують відповідну консистенцію, в'язкість та біодоступність. Додатково можуть застосовуватись стабілізатори (аскорбінова кислота, альбумін), консерванти (метилпарагідроксибензоат) та емульгатори (Твін-80) для запобігання агрегації білка.

В науковій літературі приділяється значна увага проблемам стабілізації білкових препаратів під час технологічного процесу. Одним із найважливіших завдань є запобігання денатурації інтерферону, яка може бути спричинена високими температурами, зміною рН або механічним зсувом при змішуванні. Тому на всіх стадіях виробництва необхідно дотримуватись контрольованих умов: температурного режиму не вище 25–30 °С, стерильного середовища та мінімального рівня механічного навантаження [7].

Крім того, актуальними є дослідження, пов'язані з мікрокапсулюванням білкових молекул, розробкою термочутливих полімерів для супозиторних основ, а також використанням нанотехнологій для доставки інтерферону до клітин-мішеней [8]. У зарубіжній практиці вже застосовуються комбіновані препарати, що поєднують інтерферон з іншими біологічно активними агентами - лізоцимом, рибонуклеазою, імуностимуляторами.

Виробництво лікарських засобів, зокрема супозиторіїв з інтерфероном альфа-2В, регулюється суворими нормативно-правовими актами. Основними вимогами до сировини є:

1. Відповідність стандартам якості – згідно з Державною Фармакопеею України (ДФУ), Європейською Фармакопеею (Ph. Eur.) та міжнародними стандартами ISO.
2. Чистота та безпека – відсутність механічних включень, мікробіологічних контамінантів, відповідність вимогам СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини».
3. Контроль походження – підтвердження відповідності сертифікатів аналізу від постачальника та лабораторного контролю.
4. Фізико-хімічні характеристики – відповідність специфікаціям

щодо чистоти, розміру часток, розчинності та стабільності, що перевіряється згідно з ДСТУ ISO 5667.

Крім того, специфічні вимоги до інтерферону альфа-2В включають відповідність СТ-Н МОЗУ 42.02-2020 «Належна виробнича практика», особливо розділу 18, що регулює виробництво біологічних активних речовин [8].

Інтерферон альфа-2b – це рекомбінантний білок, який отримують за допомогою технологій генної інженерії. Він є високоактивною біологічною речовиною, тому до його виробництва та очищення висуваються особливо жорсткі вимоги. Основні з них включають:

- Методи отримання – виробництво інтерферону альфа-2В має відповідати рекомендаціям Європейської фармакопеї щодо біотехнологічних препаратів, а також спеціальному додатку 2 до СТ-Н МОЗУ 42.02-2020, який регламентує культивування клітинних ліній та ферментацію [8].
- Очистка та контроль залишкових домішок – відповідно до настанови ІСН Q6В «Specification: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products» необхідно контролювати рівень залишкової ДНК, білкових домішок та ендотоксинів.
- Біологічна активність – повинна бути підтверджена відповідно до біоаналізу (наприклад, методи клітинної культури або біоаналізи на основі мікробіологічних тестів).

Вимоги щодо організації чистих приміщень та підготовки повітря, що подається через вентиляційні системи, визначаються низкою національних стандартів, зокрема: ДСТУ ISO 14644-1:2009 «Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря» (ISO 14644-1:1999, IDT), ДСТУ ISO 14644-2:2009 «Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 2. Вимоги до контролю та моніторингу для підтвердження відповідності» (ISO 14644-2:2000, IDT), а також ДСТУ ISO 14644-3:2007, що встановлює методики вимірювання параметрів чистоти повітря (ISO 14644-3:2005, IDT). Вимоги до

високоєфективних повітряних фільтрів (HEPA та ULPA) викладені у стандарті ДСТУ EN 1822-1:2001 [6].

Як сировину для отримання води, що відповідає фармакопейній якості, використовують питну воду. Контроль її відповідності здійснюється згідно з настановами ДСТУ ISO 5667-1:2001, ДСТУ ISO 5667-2:2001, ДСТУ ISO 5667-3:2001, а також відповідно до ДСТУ 4077:2001, який регламентує методи визначення показника рН [**Error! Reference source not found.**].

Регламентування вимог до персоналу та технологічного обладнання здійснюється згідно з положеннями СТ-Н МОЗУ 42.02-2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», а саме в частині 1, розділах 2 «Персонал» та 3 «Приміщення та обладнання». Процеси знезараження та утилізації відходів проводяться у відповідності до Закону України «Про відходи» та настанови МОЗ України № 242 «Правила утилізації та знищення лікарських засобів», яка набула чинності 24 квітня 2015 року.

Умови зберігання та транспортування лікарських засобів регламентуються стандартами СТ-Н МОЗУ 42.01-2016 (частина 2, розділ 10 «Зберігання і дистрибуція») та СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції». [8].

Проміжні продукти, що використовуються у виробництві супозиторіїв з інтерфероном альфа-2В, відіграють ключову роль у забезпеченні якості кінцевого продукту. Вони включають активну фармацевтичну субстанцію (АФІ), допоміжні речовини, упаковку та напівфабрикати. Всі ці компоненти повинні відповідати суворим нормативно-технічним вимогам, які регулюються державними та міжнародними стандартами.

Допоміжні речовини у складі супозиторіїв виконують важливі функції: стабілізація активного компонента, регуляція процесу вивільнення та забезпечення відповідної консистенції.

Жирові основи (супозиторні основи)

- Твердий жир (*Witepsol*, *Suppocire*, *Massa Estarinum*) або макроголові основи (PEG 4000, PEG 6000).

- Повинні відповідати Європейській Фармакопеї (Ph. Eur.), ДФУ та USP-NF.

- Контроль включає:

- Температуру плавлення (30–37°C)
- Чистоту (відсутність домішок)
- В'язкість та механічну стабільність

Стабілізатори та консерванти

- Використовуються аскорбінова кислота, натрію ериторбат, бензалконію хлорид.

- Контролюється мікробіологічна чистота та сумісність із основою. Речовини, що покращують біодоступність

- Емульгатори (твін-80, лецитин) для рівномірного розподілу інтерферону в основі.

- Пенетратори (диметилсульфоксид, циклодекстрини) для покращення абсорбції.

Допоміжні речовини повинні відповідати СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини» [**Error! Reference source not found.**].

Упаковка є важливим компонентом, що забезпечує стабільність та безпеку лікарського засобу. Вимоги до матеріалів упаковки регулюються:

- ДФУ (монографія «Контейнери»)
- Ph. Eur. (Glass Containers for Pharmaceutical Use)
- ICH Q3C (Impurities: Residual Solvents) – контроль взаємодії

упаковки з препаратом

Первинна упаковка (супозиторні оболонки)

- Полімерні стрічки (PVC, PVC/PE, PVDC) або блістери з алюмінієвою фольгою.

- Контроль параметрів:

- Бар'єрні властивості (захист від вологи та світла)
- Механічна стійкість

- Відсутність взаємодії з препаратом

Вторинна упаковка

- Картонні коробки із маркуванням згідно з ДСТУ EN 556-1:2014.
- Інструкція із застосування повинна відповідати вимогам НД МОЗУ [8].

Для контролю проміжних продуктів у процесі виробництва супозиторіїв застосовуються наступні стандарти:

1. Система контролю якості (Quality Control, QC) – відповідно до GMP та СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004.
2. Вхідний контроль сировини – підтвердження відповідності сертифікатів аналізу постачальників.
3. Проміжний контроль виробництва – тестування параметрів супозиторної маси перед розливом (в'язкість, температура плавлення).
4. Контроль кінцевого продукту – відповідність фізико-хімічним, мікробіологічним та стабільнісним параметрам.

Нормативно-технічна документація на проміжні продукти супозиторіїв з інтерфероном альфа-2В охоплює широкий спектр вимог до активної речовини, допоміжних компонентів, пакувальних матеріалів та контролю на всіх стадіях виробництва. Дотримання цих вимог забезпечує стабільність, ефективність та безпеку кінцевого лікарського засобу.

Готова лікарська форма – супозиторії з інтерфероном альфа-2В – повинна відповідати вимогам державних та міжнародних стандартів щодо якості, безпеки та ефективності. Основними регулюючими документами є Державна Фармакопея України (ДФУ), Європейська Фармакопея (Ph. Eur.), міжнародні настанови ІСН та директиви GMP [2].

Нормативно-технічна документація на готову продукцію включає:

1. Досьє реєстрації лікарського засобу (CTD-документація згідно з ІСН М4Q).
2. МКЯ (Методики контролю якості) для готового препарату.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 – контрольні випробування та

критерії прийнятності.

4. Технічні умови (ТУ), що описують склад, технологію, методи контролю та вимоги до зберігання.

5. Інструкція для медичного застосування, затверджена МОЗ України.

6. Документація щодо стабільності відповідно до ICH Q1A (Stability Testing of New Drug Substances and Products).

Супозиторії з інтерфероном альфа-2В повинні відповідати фармакопейним нормам щодо наступних параметрів:

Фізико-хімічні властивості

- Зовнішній вигляд – однорідні супозиторії без механічних включень та пошкоджень.

- Маса – відповідність вимогам ДФУ $\pm 5\%$ від номінальної маси.

- Температура плавлення – у межах 30–37°C (для забезпечення правильного вивільнення інтерферону).

- Однорідність вмісту активного компонента – тестується методом ВЕРХ або ELISA.

- рН супозиторної маси – контроль відповідно до фармакопейних вимог.

Мікробіологічна чистота

- Відсутність патогенних мікроорганізмів згідно з ДФУ, розділ «Мікробіологічна чистота».

- Обмеження щодо загального мікробного забруднення (не більше 10^2 КУО/г для нестерильних супозиторіїв).

- Якщо супозиторії стерильні – відповідність методам стерилізації згідно з Ph. Eur. 5.1.1. «Sterility».

Фармакотехнологічні випробування

- Час розплавлення супозиторія – не більше 30 хвилин при температурі 36–37°C.

- Рівномірність розподілу активної речовини – перевіряється

					162.02.05.00 000 ПЗ	14

хроматографічними методами.

- Контроль вивільнення інтерферону – тести *in vitro* згідно з Ph. Eur.

2.9.3 «Dissolution Test for Suppositories».

Вимоги до маркування та упаковки регламентуються СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 «Належна практика дистрибуції» та ДФУ [8].

Маркування первинної упаковки

На кожному блістері або стрипі з супозиторіями повинні бути зазначені: назва лікарського засобу та дозування (наприклад, «Супозиторії з інтерфероном альфа-2В 1 000 000 МО»); кількість супозиторіїв у упаковці; номер серії та дата виготовлення; термін придатності та умови зберігання.

Вторинна упаковка (картонна коробка): повна назва препарату та діючої речовини; дозування та форма випуску; інструкція для медичного застосування; реєстраційний номер в МОЗ України та логотип виробника та контакти. Готовий препарат повинен бути зареєстрований в Україні відповідно до Порядку державної реєстрації лікарських засобів (Наказ МОЗ № 426 від 26.08.2005 р.).

Основні етапи реєстрації:

1. Подання досьє за форматом Common Technical Document (CTD, ICH M4Q).
2. Оцінка якості (експертиза ДЕЦ МОЗ України).
3. Перевірка відповідності фармакопейним стандартам.
4. Видача реєстраційного посвідчення.

Стабільність супозиторіїв з інтерфероном альфа-2В перевіряється відповідно до ICH Q1A (Stability Testing of New Drug Substances and Products) та ДФУ (розділ «Випробування стабільності»). Температурний режим зберігання – при +2...+8°C. Термін придатності – встановлюється на основі тестів стабільності (не менше 24 місяців). Фактори, що впливають на стабільність – вологість, світло, зміна рН основи [15].

Таким чином, виробництво препаратів на основі інтерферонів регламентується міжнародними стандартами GMP (Good Manufacturing

					162.02.05.00 000 ПЗ	15

Practice), які передбачають суворий контроль якості на всіх етапах виробництва - від отримання діючої речовини до пакування готового продукту. Крім того, діють рекомендації Європейської фармакопеї, що встановлюють вимоги до супозиторіїв щодо масової однорідності, часу розплавлення, мікробіологічної чистоти та інших показників [7].

Останніми роками спостерігається активний розвиток комбінованих форм супозиторіїв з інтерфероном, збагачених додатковими імуностимулюючими або противірусними речовинами. Це дозволяє підвищити клінічну ефективність препарату та розширити спектр його застосування [8].

Виробництво інтерферонів, зокрема рекомбінантного інтерферону альфа-2b, є складним багатоступеневим біотехнологічним процесом, що охоплює етапи від генної модифікації мікроорганізмів до формування готової лікарської форми. Основна мета технології – забезпечити високу чистоту, стабільність та біологічну активність діючої речовини при збереженні її фармакологічних властивостей у кінцевому продукті.

На першому етапі здійснюється конструювання плазмідного вектора, який містить ген людського інтерферону, контрольованого промотором, що активується у вибраних умовах культивування. Після трансформації бактеріального штаму *Escherichia coli* здійснюється масштабове ферментування у біореакторах об'ємом від декількох десятків до тисяч літрів. Важливою особливістю є вибір умов культивування (рН, температура, джерела вуглецю, індукція експресії), які максимально сприяють накопиченню цільового білка.

У результаті експресії інтерферон накопичується у формі включень, що вимагає проведення процесу вилучення білка через лізис клітин, зазвичай механічний або ферментативний. Подальший етап включає денатурацію та рефолдинг, оскільки інтерферон потребує правильної третинної структури для збереження активності. Використання реагентів для розгортання білка (наприклад, сечовина або гуанідин гідрохлорид) із подальшою поступовою

діалізою або ультрафільтрацією дозволяє повернути білку біологічно активну форму.

Ключовим етапом є очищення білка, що базується на методах афінної, іонно-обмінної та гелі-фільтраційної хроматографії. Контроль чистоти здійснюється методом електрофорезу в ПААГ, ІЧ-спектроскопією, хроматографічним аналізом та біологічними тестами. Відповідно до ІСН Q6В, очищений продукт повинен мати мінімальні рівні залишкової ДНК, білків-господарів та ендотоксинів.

Наступний критичний етап – стабілізація інтерферону. Вона здійснюється додаванням стабілізаторів (альбумін, сорбітол, аскорбінова кислота) та консервантів (метилпарагідроксибензоат) і часто поєднується з ліофілізацією для подовження терміну зберігання. Препарат у сухій формі може зберігатися при зниженій температурі без втрати активності протягом тривалого часу [22].

У процесі виробництва інтерферону альфа-2b у супозиторіальній формі особливої уваги заслуговує вибір лікарської форми та допоміжних речовин. Для супозиторіїв необхідна термостабільна основа, сумісна з білковими речовинами. Найчастіше застосовуються композиції з поліетиленоксидів різної молекулярної маси (ПЕО-1500, ПЕО-400), які забезпечують оптимальну консистенцію, контрольовану швидкість вивільнення діючої речовини та високу біодоступність. До складу також включають емульгатори (наприклад, Твін-80), що запобігають агрегації білка, а також рН-коригувальні добавки для підтримання стабільності інтерферону в основі.

У новітніх фармацевтичних розробках передбачено використання нанотехнологій та мікрокапсулювання, які дають змогу здійснювати таргетну доставку інтерферону до клітин-мішеней. Це дозволяє значно підвищити терапевтичну ефективність та знизити необхідне дозування, відкриваючи перспективу створення інтелектуальних лікарських форм із контрольованим вивільненням активної речовини.

Усі етапи виробництва супозиторіїв на основі інтерферону альфа-2b

повинні відповідати вимогам належної виробничої практики (GMP), а також чинним стандартам якості, зокрема: СТ-Н МОЗУ 42.02-2020, ICH Q5C (оцінка стабільності біологічних препаратів), ISO 14644 (вимоги до чистих приміщень). Для забезпечення якості та безпечності як сировини, так і готового продукту застосовуються високоспецифічні аналітичні методи: високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), спектрофотометрія, імуноферментний аналіз (ELISA), а також мікробіологічні дослідження [3].

Таким чином, виробництво інтерферонів вимагає високого рівня біотехнологічного та фармацевтичного забезпечення, а також міждисциплінарного підходу з урахуванням молекулярної біології, інженерії, аналітичної хімії та фармакології. Перспективними напрямками є автоматизація виробничих процесів, впровадження одноразових біореакторів та розробка інноваційних систем доставки білкових препаратів.

2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

2.1. Характеристика готового продукту

Супозиторії з інтерфероном альфа-2b належать до лікарських засобів з вираженою противірусною, імуномодулювальною та протипухлинною активністю. Цей препарат застосовується для лікування та профілактики різних інфекційно-запальних захворювань, зокрема вірусної етіології, у дорослих та дітей.

Інтерферон альфа-2b проявляє здатність пригнічувати реплікацію вірусів, активує фагоцитарну активність макрофагів і цитотоксичну активність Т-лімфоцитів відносно інфікованих клітин. Механізм дії полягає у зв'язуванні з мембранними рецепторами клітин-мішеней та ініціації каскаду внутрішньоклітинних реакцій.

Показання до застосування:

- ГРВІ, грип, герпесвірусні інфекції;
- Генітальні інфекції (вірус папіломи людини, цитомегаловірус тощо);
- Імунодефіцитні стани, у тому числі в комплексній терапії.

Лікарська форма. Супозиторії ректальні або вагінальні, білого або білуватого кольору, з однорідною консистенцією, торпедоподібної форми. При зберіганні допускається поява білого нальоту на поверхні, що не впливає на якість препарату.

Спосіб застосування та дози. Супозиторії вводяться ректально або вагінально (залежно від інструкції) 1–2 рази на добу протягом 5–10 днів або згідно з індивідуальною схемою терапії. Дозування залежить від віку пацієнта, типу захворювання та форми препарату.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2°C до 8°C у захищеному від світла місці. Не допускати заморожування. Термін

					162.02.05.00 000 ПЗ	19

придатності-1–2 роки залежно від рецептури та типу пакування.

Пакування. Супозиторії упаковані у контурні чарункові упаковки по 5 або 10 штук з полімерного матеріалу (ПВХ/ПВДХ). Кожна чарункова упаковка вкладається у картонну коробку разом з інструкцією для медичного застосування. Маркування включає:

- назву препарату;
- дозування;
- номер серії;
- дата виготовлення та термін придатності;
- умови зберігання;
- штрих-код;
- логотип та адреса виробника.

Кількісний та якісний склад одного супозиторію представлений у табл.2.1.

Таблиця 2.1 – Кількісний та якісний склад одного супозиторію

Компонент	Кількість, мг/супозиторій	Функція
Інтерферон альфа-2b, 500000 МО	~0,1	Діюча речовина
Твердий жир (Suprocire NA15)	до 2000	Супозиторна основа
Емульгатор (цетиловий спирт)	20	Стабілізація емульсії
Антиоксидант (альфа-токоферол)	0,5	Запобігання окисленню жирової основи

Фізико-хімічні показники готової продукції:

- Температура плавлення: 33–36 °С
- Час повного розплавлення: не більше 10 хв при температурі тіла
- Масова частка вологи: відсутня
- Стерильність: відповідає ДФУ
- Однорідність маси: допускається відхилення не більше $\pm 5\%$

Мікробіологічні показники:

- Загальна кількість аеробних мікроорганізмів: не більше 10^2 КУО/г
- Загальна кількість дріжджів і пліснявих грибів: не більше

					162.02.05.00 000 ПЗ	20

10¹ КУО/г

- Відсутність патогенних мікроорганізмів, у тому числі *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

Назва діючої речовини. Інтерферон альфа-2b (recombinant), отриманий шляхом генно-інженерної технології з *Escherichia coli*. Хімічна формула: білкова молекула, що складається з ≈ 165 амінокислот, молекулярна маса - близько 19 кДа(кілодальтон) ≈ 19400 Да. Усі інтерферони мають молекулярні маси від 12000 до 160000, залежно від хазяїна та типу клітин, що використовуються для їх синтезу.

Фармакологічна дія та класифікація. Фармакологічна дія: протівірусна, імуномодулювальна, протипухлинна. АТС-класифікація:

L03AB05 - Інтерферон альфа-2b

Особливі заходи при зберіганні та транспортуванні:

- Температура зберігання: від +2 до +8 °C
- Вологість: не більше 60%
- Уникати дії прямих сонячних променів
- Не заморожувати
- Термін придатності: 24 місяці з дати виробництва

Контроль якості готового продукту включає:

- Візуальний контроль форми, кольору, однорідності;
- Перевірку маси та механічної міцності;
- Визначення вмісту діючої речовини;
- Мікробіологічний контроль стерильності;
- Перевірку на відсутність шкідливих домішок.

Таким чином, удосконалення технологічного процесу виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b повинно гарантувати стабільність препарату, точне дозування діючої речовини, біологічну активність та безпеку при зберіганні і застосуванні.

					162.02.05.00 000 ПЗ	21

2.2. Характеристика сировини та матеріалів

У процесі виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b використовуються сировина, допоміжні речовини та матеріали, які повинні відповідати вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ), а також чинним аналітично-нормативним документам (АНД), технічним умовам (ТУ) і стандартам якості. Для забезпечення стабільності та ефективності готового продукту також контролюється якість напівпродуктів на різних етапах виробництва.

Для одержання активної фармацевтичної субстанції — інтерферону альфа-2b — використовується високопродуктивний штам *Escherichia coli* SX50, створений шляхом трансформації клітин *E. coli* BL21 плазмідною рSX50, що містить ген, який кодує цільовий білок інтерферону.

Характеристики штаму *Escherichia coli* SX50:

- Оптимальна температура культивування: 38–39 °C
- Продуктивність: 0,9–1,0 г інтерферону альфа-2b з 1 л культуральної рідини

Після завершення фази експресії рекомбінантний білок піддається багатоступеневому очищенню для досягнення фармацевтичної чистоти. Очищений інтерферон надходить до подальших стадій виробництва, де проходить внутрішньовиробничий контроль якості та використовується для формування супозиторної маси згідно з вимогами АНД і ДФУ.

Основною діючою речовиною є інтерферон альфа-2b рекомбінантного походження, який забезпечує фармакологічну активність лікарської форми. У ролі супозиторної основи застосовуються поліетиленоксиди ПЕО-1500 і ПЕО-400, які формують термостабільну, біологічно інертну матрицю. Для підвищення стабільності та біодоступності введено альбумін і аскорбінову кислоту, а також метилпарагідроксибензоат як консервант. Твін-80 виконує функцію емульгатора, сприяючи рівномірному розподілу активних речовин у супозиторній масі (табл. 2.2).

					162.02.05.00 000 ПЗ	22

Таблиця 2.2 – Характеристика сировини і матеріалів

№	Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1. Основна сировина:				
1.1	Інтерферон альфа-2b, рекомбінантний	ДФУ, стаття «Interferon alfa-2b», АНД	Ідентифікація, активність (МО), стерильність, чистота, рН	Діюча біологічно активна речовина
2. Допоміжна сировина:				
2.1	Поліетиленоксид ПЕО-1500	АНД, ТУ	Температура плавлення, в'язкість, чистота, зовнішній вигляд	Компонент супозиторної основи
2.2	Поліетиленоксид ПЕО-400	АНД, ТУ	Температура плавлення, в'язкість, чистота, зовнішній вигляд	Компонент супозиторної основи
2.3	Альбумін	ДФУ, АНД	Ідентифікація, чистота, вміст білка, рН	Стабілізатор
2.4	Аскорбінова кислота	ДФУ	Ідентифікація, чистота, масова частка, вологість	Антиоксидант
2.5	Метилпарагідроксибензоат	ДФУ	Ідентифікація, чистота, вміст, розчинність	Консервант
2.6	Твін-80 (Полісорбат 80)	ДФУ, АНД	Зовнішній вигляд, кислотне число, гідрофільно-ліпофільний баланс	Емульгатор
3. Матеріали:				
3.1	Плівка ПВХ/ПВДХ для блістерів	ДСТУ EN ISO 11607-1:2017	Щільність, герметичність, сумісність з продуктом, прозорість	Первинне пакування супозиторіїв
3.2	Алюмінієва фольга фармацевтична	ДСТУ 745-2004, ТУ У 24.4-00204554-028:2008	Товщина, стійкість до розриву, герметичність, міграція речовин	Закриття блістерів
3.3	Картонна упаковка	ДСТУ 7038:2009	Механічна міцність, якість друку, повнота маркування	Вторинне пакування
4. Напівпродукти:				
4.1	Водний розчин інтерферону	АНД, ВВК (внутрішньовиробничий контроль)	Активність (МО), стерильність, рН, прозорість	Готується перед додаванням в основу
4.2	Розчин метилпарагідроксибензоату	ВВК	Прозорість, температура, рН	Готується перед введенням
4.3	Концентрат діючих речовин (альбумін + аскорбінова кислота)	ВВК	Однорідність, прозорість, рН	Готується перед змішуванням з основою
4.4	Плавлена супозиторна основа	ВВК згідно ТУ на препарат	Температура, в'язкість, колір, гомогенність	Основа перед змішуванням
4.5	Супозиторна маса готова до формування	ВВК	Температура, консистенція, відсутність повітряних включень	Безпосередньо перед дозуванням у форми

Таким чином, для забезпечення стабільного та ефективного виробництва

супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b необхідно використовувати високоякісну сировину, допоміжні речовини та матеріали, які відповідають вимогам Державної Фармакопеї України, ДСТУ та чинних технічних умов. Усі компоненти проходять ретельний контроль якості на відповідність фізико-хімічним, мікробіологічним та фармакологічним показникам, що гарантує безпечність, терапевтичну ефективність і стабільність готового лікарського засобу. Напівпродукти також контролюються на етапах виробництва з метою забезпечення дотримання технологічного процесу та якості кінцевого продукту.

2.3. Характеристика біологічного об'єкту

У сучасному біотехнологічному виробництві рекомбінантних білків, зокрема інтерферону альфа-2b, широке застосування знаходять генетично модифіковані штами кишкової палички (*Escherichia coli*), які забезпечують високий рівень експресії цільових білкових молекул. Одним із перспективних штамів є *Escherichia coli* SX50 — спеціалізований лабораторний штам, сконструйований для забезпечення високоефективного синтезу рекомбінантних протеїнів за індукції системою T7/Lac.

E. coli SX50 належить до грамнегативних, паличкоподібних бактерій родини *Enterobacteriaceae*. За морфологічними ознаками бактерії мають розмір $1,1\text{--}1,5 \times 2,0\text{--}6,0$ мкм, розміщуються поодинокі або попарно, можуть бути рухомими завдяки наявності перитрихальних джгутиків. Штам не утворює спор, не має токсичних властивостей, відноситься до 1 групи патогенності, тобто є біологічно безпечним для використання в лабораторних та промислових умовах.

Систематичне положення

- Царство: Bacteria
- Тип: Proteobacteria
- Клас: Gammaproteobacteria

- Порядок: Enterobacterales
- Родина: Enterobacteriaceae
- Під: *Escherichia*
- Вид: *Escherichia coli*
- Штам: SX50 (рекомбінантний, плазміда pSX-IFN α 2b або аналог)

Фізіолого-біохімічні властивості. *E. coli* SX50 здатна швидко рости в умовах аеробного культивування при температурі 37 °C і pH середовища 6,8–7,4. У багатих середовищах, таких як LB (*Lysogeny Broth*), штам демонструє час подвоєння популяції близько 20 хвилин. Штам є каталазопозитивним, оксидазонегативним, здатний ферментувати глюкозу, лактозу, арабінозу, не продукує спори.

Культуральні властивості. На твердих поживних середовищах формує опуклі, гладкі, сірувато-білі колонії діаметром 2–3 мм. При культивуванні з антибіотичною селекцією (наприклад, канаміцин, хлорамфенікол) зберігає стабільність плазмідної конструкції.

Генетична модифікація та експресія білка. Штам SX50 трансформований рекомбінантною плазмідною з геном *IFN- α 2b* під контролем індукованого промотора T7, що активується IPTG (ізопропіл- β -D-тіо-галактопіранозидом). Синтезований білок зазвичай накопичується у вигляді тілець включення (*inclusion bodies*), з яких виділяється шляхом розчинення у денатуруючих умовах, далі проходить етапи хроматографічного очищення (іонообмінна, афінна хроматографія) та ультрафільтрації.

Біологічна активність та безпечність. Отриманий інтерферон α 2b демонструє високу специфічну активність — не менше ніж 2×10^6 МО/мг білка, що підтверджується біотестами in vitro. Штам SX50 віднесений до 1 групи патогенності відповідно до класифікації біобезпеки, не становить ризику для персоналу та навколишнього середовища за умов дотримання стандартів GMP та ISO 13408.

Середовища та умови культивування. Штам культивується в середовищі LB з додаванням відповідних антибіотиків (100 мг/л канаміцину

					162.02.05.00 000 ПЗ	25

та/або 30 мг/л хлорамфеніколу) при температурі 37 °С зі струшуванням (180 об/хв). Оптимальна індукція експресії білка досягається при $OD_{600} \approx 0,5$, після чого додається IPTG до фінальної концентрації 0,4 мМ.

Характеристика біологічного об'єкта – *Escherichia coli* SX50 представлено у табл.2.3.

Таблиця 2.3 – Характеристика біологічного об'єкта – *Escherichia coli* SX50 (штам-продуцент IFN- α 2b)

Параметр	Характеристика
Систематичне положення	Царство: Bacteria; Тип: Proteobacteria; Клас: Gammaproteobacteria; Порядок: Enterobacterales; Родина: Enterobacteriaceae; Рід: <i>Escherichia</i> ; Вид: <i>E. coli</i>
Штам	<i>E. coli</i> SX50, трансформований плазмідом рSX-IFN α 2b
Промотор	T7 (індукується IPTG)
Розмір клітини	1,1–1,5 × 2,0–6,0 мкм
Форма клітини	Пряма паличкоподібна
Грампозитивність/негативність	Грамнегативна
Культуральні властивості	Сірувато-білі колонії, 2–3 мм, гладкі, опуклі
Оптимальна температура росту	37 °С
Оптимальний рН середовища	6,8–7,4
Час подвоєння	~20 хв
Фізіолого-біохімічні властивості	Каталазопозитивна, ферментує глюкозу, лактозу, арабінозу; оксидазонегативна
Особливості продукування	Продукує IFN- α 2b у формі inclusion bodies
Метод очищення	Розчинення включень, хроматографія, ультрафільтрація
Біологічна активність	$\geq 2 \times 10^6$ МО/мг білка
Група патогенності	1 (непатогенна)
Нормативні документи	ДСТУ EN 12322:2005, ДФУ 2.0, ISO 13408, GMP

Morphology of *E. coli*

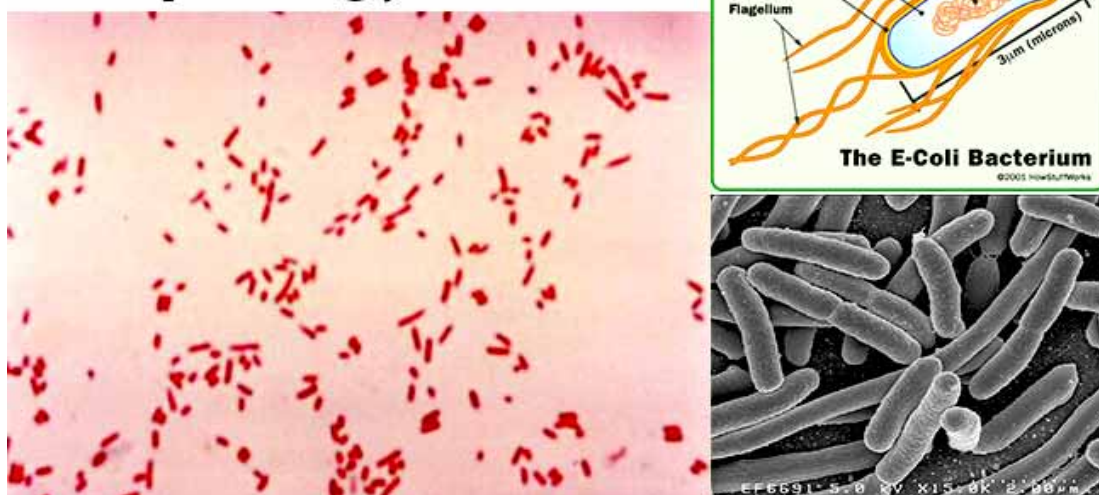


Рис. 2.3 – Кишкова паличка (*Escherichia coli*)

2.4 Біосинтез цільового продукту

Основною діючою речовиною супозиторіїв є інтерферон альфа-2b - рекомбінантний білок, що синтезується шляхом мікробного біосинтезу за допомогою генно-інженерного штаму *Escherichia coli* SX50. Даний штам було створено шляхом трансформації лінії *E. coli* BL21 (DE3) спеціалізованою плазмідною конструкцією pSX50, яка містить ген, що кодує послідовність інтерферону альфа-2b під контролем промотора T7 [29].

У процесі отримання рекомбінантного людського інтерферону альфа-2b як продуцент використовується штам *Escherichia coli* SX50. Вибір саме цього мікроорганізму обумовлений його широким застосуванням як ефективної платформи для експресії рекомбінантних білкових молекул [20].

Існує велика кількість відомих штамів *E. coli*, модифікованих для продукування інтерферону. Зокрема, це штам *E. coli* ATCC 31633 та 31644, що несуть плазмиди Z-pBR322 (PstI) HclF-11-206 або Z-pBR322(PstI)/HclN SN 35-AHL6 [21], а також інші конструкції, як-от *E. coli* pINF-Figure 00000001AP2 [22], pINF-Figure 00000002F-Pa [23], SG 20050 з плазмідами p280/21FN [24], pINF14 [25], pINF16 [13] тощо. Проте недоліками зазначених систем є нестабільність та обмежена ефективність експресії цільового білка.

Штам *E. coli* SX50 створено шляхом трансформації клітин *E. coli* BL21 плазмідною рSX50 з використанням традиційних методів генної інженерії. Він характеризується дрібними, прямими, грамнегативними неспороносними клітинами паличкоподібної форми. Мікроорганізми добре ростуть на простих поживних середовищах. На агарі «Діфко» формують типові сірі, гладкі, блискучі колонії з рівними краями. У рідких середовищах (наприклад, у LB-бульйоні або середовищі з глюкозою) утворюється рівномірна каламуть. Штам є факультативним анаеробом з температурним діапазоном росту від 4 до 42 °С та оптимальним рН 6,5–7,5. В якості джерел азоту використовуються як неорганічні сполуки (аміачні та нітратні солі), так і органічні речовини – амінокислоти, пептон, триптон, дріжджовий екстракт. Вуглецеве живлення забезпечується за рахунок амінокислот, гліцерину або вуглеводів. Штам проявляє резистентність до антибіотиків, зокрема до канаміцину у концентраціях до 100 мкг/мл.

Зберігається штам у L-агарі з додаванням канаміцину (20 мкг/мл) під шаром олії, у L-бульйоні з 15% гліцерину та відповідними антибіотиками при температурі -70°C, а також у ліофілізованому вигляді при +4°C [27].

У межах виробничого процесу була сконструйована мультикопійна рекомбінантна плазміда рSX50, яка кодує синтез людського лейкоцитарного інтерферону альфа-2b. Експресія відповідного гена здійснюється під контролем лактозного та триптофанового промоторів, а також термінатора транскрипції. Плазміда рSX50 має довжину 3218 пар основ та включає функціональні елементи: триптофановий промотор, Shine-Dalgarno послідовність, структурний ген інтерферону (з точковими мутаціями), термінатор транскрипції, промотор гена β-лактамази, ген резистентності до канаміцину та реплікаційну ділянку *ori*.

Етапи біосинтезу

1. **Підготовка посівного матеріалу.** Початкову культуральну біомасу отримують із заморожених гліцеринових запасів трансформованого штаму *E. coli* SX50. Посів здійснюється в поживне середовище типу LB або

ZYM-5052, адаптоване для автокаталітичної індукції експресії.

2. **Ферментація.** Масштабне культивування проводиться в біореакторах з контролем температури (оптимальна температура– 38–39 °C), рівня рН (6,8–7,2), концентрації розчиненого кисню та швидкості перемішування. Індукція синтезу інтерферону альфа-2b здійснюється за рахунок метаболічного перемикання на фазі експоненціального росту. Тривалість експресії зазвичай становить 4–6 годин.

3. **Відділення біомаси.** Після завершення ферментації клітинну біомасу відокремлюють шляхом центрифугування. Отриману масу промивають фосфатно-сольовим буфером для видалення залишків середовища.

4. **Лізис клітин.** Розрив клітин відбувається за допомогою ультразвукової або високотискової гомогенізації. В результаті утворюється лізат, що містить цільовий білок, включений до тіла клітини (inclusion bodies).

5. **Соліюбілізація та ренатурація.** Оскільки інтерферон альфа-2b утворюється у формі агрегованих включень, проводять соліюбілізацію білка в розчині сечовини або гуанідинхлориду, після чого здійснюється ренатурація шляхом поступового видалення денатуруючих агентів та оптимізації умов (рН, редокс-середовище).

6. **Хроматографічне очищення.** Ренатурований білок піддається багатоступеневому очищенню:

- афінна хроматографія (наприклад, Ni-NTA, якщо передбачений His-tag);
- іонно-обмінна хроматографія;
- гель-фільтрація. Кінцевий продукт відповідає вимогам до фармацевтичної субстанції щодо чистоти, активності та стерильності.

7. **Стерилізація та ліофілізація.** Очищений інтерферон альфа-2b проходить стерильну фільтрацію (0,22 мкм), після чого його піддають ліофілізації для подальшого зберігання або безпосередньо використовують для виготовлення лікарської форми.

Вихід продукту

Продуктивність штаму *E. coli* SX50 становить 0,9–1,0 г інтерферону альфа-2b з 1 л культуральної рідини. Отриманий білок має молекулярну масу приблизно 19 кДа і складається з 165 амінокислотних залишків, відповідно до природної послідовності інтерферону людини.

Контроль якості на етапах біосинтезу

На кожному етапі біотехнологічного процесу проводиться внутрішньовиробничий контроль, що включає:

- верифікацію експресії білка (SDS-PAGE, Western blot);
- оцінку активності (цитопатичний інгібіторний тест);
- контроль ендотоксинів (тест ЛАЛ);
- перевірку стерильності;
- визначення вмісту залишкових домішок (ДНК, білків-хазяїв, реагентів солюбілізації).

Таким чином, використання високопродуктивного штаму *E. coli* SX50 дозволяє забезпечити ефективний та економічно доцільний біосинтез фармацевтично активної речовини – інтерферону альфа-2b– з відповідністю сучасним вимогам GMP та ДФУ. Це створює технологічну основу для виготовлення супозиторіїв з прогнозованими біологічними властивостями, стабільністю та безпечністю.

3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1. Розрахунок матеріального балансу

Для виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b проводиться розрахунок матеріального балансу з урахуванням маси активної речовини, втрат на різних етапах виробництва та витрат компонентів бази для супозиторіїв. Усі розрахунки базуються на заданих умовах, а саме – масі інтерферону альфа-2b, компонентах для бази супозиторіїв та кількості кінцевих одиниць продукції.

Початкові дані:

1. **Маса інтерферону альфа-2b (G):** 10 г
2. **Втрати інтерферону при обробці:** 10% (тобто 90% інтерферону використовується у виробництві).
3. **Компоненти бази для супозиторіїв:**
 - Стеаринова кислота (g1): 50 г,
 - Гліцерин (g2): 30 г,
 - Вітамін Е (g3): 5 г.
4. **Вміст абсолютно сухих речовин у компонентах бази:**
 - Стеаринова кислота (c1): 100%,
 - Гліцерин (c2): 99%,
 - Вітамін Е (c3): 95%.
5. **Необхідна кількість супозиторіїв:** 1000 одиниць.
6. **Концентрація інтерферону в кожному супозиторії:** 50 мкг.

Наступним етапом є проведення саме розрахунку матеріального балансу виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b.

Матеріальний баланс стадій технологічного процесу виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b, представлено у табл.3.1.

Таблиця 3.1 – Матеріальний баланс стадій технологічного процесу виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b

Найменування	Вміст осн. речовини, %	Маса, кг	Об'єм, л	Кількість, шт	Кг/моль
Стадія 1. Приготування розчину ІФН					
Інтерферон альфа-2b (сухий)	90.0	2.00	2.00		
Вода для ін'єкцій		18.00			
Разом (Стадія 1)		20.00			
Стадія 2. Консервація					
Метилпарагідроксибензоат		1.00			
Розчин інтерферону	9.0	19.80			
Разом (Стадія 2)		20.80			
Стадія 3. Приготування основи					
ПЕО-1500		80.00			
ПЕО-400		60.00			
Разом (Стадія 3)		140.00			
Стадія 4. Стабілізація					
Консервованний розчин		20.80			
Альбумін		1.00			
Аскорбінова кислота		0.60			
Разом (Стадія 4)		22.40			
Стадія 5. Отримання супозиторної маси					
Основа супозиторіїв		139.80			
Стабілізований розчин		22.40			
Твін-80		2.00			
Разом (Стадія 5)		164.20			
Стадія 6. Гомогенізація					
Гомогенна маса		164.20			
Разом (Стадія 6)		164.20			
Стадія 7. Формування супозиторіїв					
Супозиторії		160.00			
Термоклейка плівка		21.00			
Разом (Стадія 7)		181.00			
Стадія 8. Упаковка первинна					
Упаковані супозиторії		180.00			
Пачки		40.00		20,000	
Листки-вкладиші		10.00			
Разом (Стадія 8)		230.00			
Стадія 9. Групова упаковка					
Пачки з супозиторіями по 50 мкг		230.00		20,000	
Коробки		60.00		2,000	
Групові етикетки		4.00			
Разом (Стадія 9)		294.00		2,000	

На основі проведених розрахунків матеріальних витрат було встановлено, що для виробництва 200 000 супозиторіїв з інтерфероном альфа-

2b необхідно загалом **294,0 кг** сировини, допоміжних речовин та пакувальних матеріалів. Основними компонентами, які формують супозиторну масу, є поліетиленоксида (ПЕО-1500 і ПЕО-400), які разом становлять **140,0 кг**, або майже **48%** від загальної маси.

Активна фармацевтична речовина — інтерферон альфа-2b — використовується в кількості **2,0 кг** у формі водного розчину. Для забезпечення стабільності та біодоступності препарату до складу також входять допоміжні речовини: альбумін, аскорбінова кислота, Твін-80, що забезпечують ефективність і стабільність лікарської форми.

Значну частку також складають пакувальні матеріали (термоклейка плівка, коробки, етикетки), які необхідні для забезпечення належної якості зберігання, транспортування та ідентифікації лікарського засобу.

Упаковка супозиторіїв включала застосування допоміжних матеріалів (плівка, пачки, коробки, етикетки), що забезпечило захист та відповідність вимогам до готового лікарського засобу. Кінцевим результатом є отримання 10 коробок з упакованими супозиторіями загальною масою 1,470 кг.

Отримані дані свідчать про технологічну доцільність і реалістичність запропонованої рецептури, а також дозволяють здійснити планування витрат на сировину та матеріали, необхідні для серійного виробництва препарату. Таблиця матеріального розрахунку є базою для подальших економічних розрахунків собівартості, калькуляції та планування виробничого процесу.

Таким чином, виробництво супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b є технологічно обґрунтованим, ефективним і забезпечує відповідність кількості, якості та концентрації активної речовини у кожній дозованій формі при мінімальних технологічних втратах.

3.2. Розрахунок і вибір технологічного обладнання (із кресленням основного апарату)

Згідно з отриманими даними матеріального балансу, загальна маса

					162.02.05.00 000 ПЗ	33

компонентів, що використовуються на різних стадіях виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b, становить приблизно 1,470 кг на партію з 1000 супозиторіїв. Ці дані є основою для вибору раціонального типу та конструкції обладнання, здатного забезпечити технологічний процес з урахуванням об'ємів, режимів роботи, тривалості кожної операції, а також необхідності збереження стабільності біологічно активної речовини.

Для кожного етапу виробництва обирається відповідне технологічне обладнання. Проте основним апаратом у технологічному процесі є реактор-гомогенізатор, який забезпечує перемішування стабілізованого розчину інтерферону з основою супозиторію, а також формування однорідної гомогенної маси перед розливом у форми.

Відповідно до апаратурно-технологічної схеми виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b, до складу технологічної лінії входять такі основні вузли обладнання: збірники, вакуум-апарати, мішалки, реактори, термокамери, помпи, фасувальне обладнання та пакувальні установки.

На початковому етапі здійснюється підготовка розчинів, зокрема, розчинення інтерферону альфа-2b, поліетиленоксиду (ПЕО) та допоміжних речовин у відповідних середовищах. Для цього використовуються збірники з рубашкою та мішалкою (позначення 3.4 і 3.5), які забезпечують однорідність розчинів та підтримку необхідної температури. Подальше змішування відбувається у реакторі (3.8), де компоненти гомогенізуються, після чого маса надходить на фасування, охолодження та пакування.

У виробництві супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b основним апаратом є реактор, в якому здійснюється приготування основи та гомогенізація композиції. Для забезпечення безперервного циклу виробництва на промисловому рівні необхідно обґрунтувати обсяг випуску та відповідно до нього визначити конструктивні параметри обладнання.

Вихідні дані:

- Планова потужність підприємства – 200 000 супозиторіїв/місяць
- Маса одного супозиторія – 2 г

					162.02.05.00 000 ПЗ	34

- Середня густина супозиторної маси – 950 кг/м³
- Кількість виробничих циклів/партій на місяць – 5
- Запасний коефіцієнт для вільного об'єму в реакторі – 1,3

1. Розрахунок об'єму однієї партії:

Загальна маса на місяць: $m_{\text{міс}} = 200000 * 2\text{г} = 400 \text{ кг}$

Об'єм реакційної маси буде дорівнювати [33, с.35]:

$$V = \frac{m}{\rho} = \frac{400}{950} \approx 0.421\text{м}^3 = 421 \text{ л}$$

З урахуванням запасу (коефіцієнт 1,3):

$$V_{\text{реакт.}} = 421 \text{ л} * 1,3 \approx 547,3 \text{ л}$$

2. Площа теплообміну

Для забезпечення стабільної температури змішування потрібна розрахункова площа теплообміну рубашки [33, с. 35]:

$$F = \frac{Q}{k * \Delta t} \quad (3.11)$$

де:

- F – площа теплообміну, м²
- Q – кількість тепла, що відводиться або подається, Вт
- k – коефіцієнт теплопередачі, Вт/(м²·К), приймаємо ≈ 300
- Δt – різниця температур, К

У технологічному процесі передбачається зниження температури маси з 50 °С до 25 °С. Розрахуємо кількість теплоти, яку необхідно відвести:

$$Q = m * c = 400 * 2300 * 25 = 23\,000\,000 \text{ Дж} = 23\,000 \text{ кДж}$$

$$F = \frac{115000}{300 * 25} \approx 15.3\text{дм}^2 = 0,153\text{м}^2$$

- **Коефіцієнт теплопередачі:** $k = 300 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$
- **Температурна різниця:** $\Delta t = 25 \text{ К}$

З урахуванням даних показників має наступні розрахунки:

$$F = \frac{Q}{k * \nabla t} = \frac{23000000}{300 * 25} \approx 3066,7 \text{ см}^2 = 3,067 \text{ м}^2$$

Таким чином, рекомендована площа теплообміну повинна становити не менше 3,1–3,5 м² (беремо з запасом).

3. Потужність мішалки. Потужність мішалки визначається за емпіричною формулою [33, с. 35]:

$$N = k * n^3 * D^5 * \rho$$

де:

- N– потужність, Вт
- k– коефіцієнт конструкції мішалки (≈ 0.1 для лопатевої)
- n— швидкість обертання, об/с
- D– діаметр мішалки, м ($\approx 0.3 \cdot H$)
- ρ – густина рідини, кг/м³

Відповідно до схеми було обрані наступні вихідні дані:

- Висота рідини: $H \approx 0,9$ м
- Діаметр мішалки: $D \approx 0,3 \cdot H = 0,27$ м
- Швидкість обертання: $n = 3$ об/с
- Густина маси: $\rho = 950$ кг/м³
- Коефіцієнт конструкції: $k \approx 0,1$

$$N = 0,1 * 3^3 * (0,27)^5 * 950$$

$$N = 0,1 * 27 * 1,43 * 10^{-6} * 950 \approx 3,67 \text{ Вт}$$

З урахуванням втрат та пускового моменту екомендована потужність двигуна: від 150 до 200 Вт

Реактор та інші ємності повинні бути виготовлені з нержавіючої сталі марки 12Х18Н10Т, яка стійка до корозії, стерилізації та біологічного середовища (табл.3.2).

Таблиця 3.2 – Технічна характеристика реактора Р7 з удосконаленням

Параметр	Значення
Об'єм реактора	600 л
Тип	Вертикальний, циліндричний
Матеріал	Нержавіюча сталь 12Х18Н10Т
Наявність сорочки	Так (для нагрівання/охолодження)
Площа теплообміну	~3,1–3,5 м²
Мішалка	Якірного типу
Діаметр мішалки	0,27 м
Оберти мішалки	30–60 об/хв (1–2 об/с)
Потужність електродвигуна	150–200 Вт
Вакуумування	Опціонально (за потреби)

Розробка технологічної схеми виробництва лікарських засобів у формі супозиторіїв передбачає декілька ключових етапів, які забезпечують високу якість та ефективність кінцевого продукту. Основними критеріями вибору технологічної схеми є відповідність сучасним стандартам GMP, стабільність діючої речовини, біодоступність та забезпечення необхідних фізико-хімічних характеристик готового препарату.

Основні етапи виробничого процесу [35]

1. Підготовка діючої речовини. Інтерферон альфа-2b рекомбінантного походження отримують біотехнологічним шляхом, після чого він підлягає очищенню та стандартизації. Цей процес включає ферментаційне культивування рекомбінантних клітин, їх лізис, виділення білка та його подальшу очистку методами хроматографії.

2. Підготовка допоміжних речовин. В якості основи для супозиторіїв використовуються гідрофільні або ліпофільні носії, які забезпечують рівномірне розподілення інтерферону та його стабільність. Допоміжні компоненти (метилпарагідроксибензоат та інші консерванти) додаються з метою збереження біологічної активності та запобігання мікробному забрудненню.

3. Приготування супозиторної маси

- Розплавлення основи при контрольованій температурі.

- Додавання діючої речовини та допоміжних компонентів при ретельному перемішуванні для рівномірного розподілу інтерферону.
- Контроль температури, щоб уникнути денатурації білка.
- 4. Формування супозиторіїв
 - Розливання готової супозиторної маси у форми.
 - Охолодження до утворення твердих супозиторіїв.
 - Виймання супозиторіїв з форм та візуальний контроль якості.
- 5. Пакування та маркування
 - Упаковка в контурні чарункові упаковки (блістери).
 - Вторинне пакування в картонні коробки з інструкцією із застосування.
 - Маркування відповідно до регуляторних вимог.
- 6. Контроль якості готової продукції
 - Візуальний контроль форми та кольору супозиторіїв.
 - Визначення специфічної активності інтерферону альфа-2b.
 - Перевірка ідентифікації діючої речовини.
 - Контроль мікробіологічної чистоти.
 - Перевірка рівномірності розподілу діючої речовини у супозиторії.
- 7. Зберігання та транспортування. Готовий препарат зберігається при температурі не вище 8°C. Важливо дотримуватись холодового ланцюга під час транспортування, щоб запобігти втраті активності інтерферону.

3.3. Опис технологічного процесу

Технологічний процес виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b включає кілька послідовних стадій, що забезпечують якість, стабільність та відповідність препарату нормативним вимогам.

Стадія 1. Розчинення інтерферону

Стадія 2. Підплавлення метилпарагідроксибензоату

Стадія 3. Приготування супозиторної основи

- Стадія 4. Приготування концентрату діючих речовин
- Стадія 5. Введення діючих речовин у супозиторну основу
- Стадія 6. Гомогенізація супозиторної маси
- Стадія 7. Розлив супозиторіїв у форми
- Стадія 8. Первинне пакування супозиторіїв
- Стадія 9. Групове пакування готової продукції

1. Розчинення інтерферону

На цій стадії проводиться розчинення сухої лікарської форми інтерферону альфа-2b у воді для ін'єкцій при температурі не вище +25 °С. Такий температурний режим обґрунтовано вибраний для запобігання денатурації білкової молекули, оскільки інтерферон є термолабільним рекомбінантним білком. На цьому етапі контролюється прозорість розчину, рівень рН (оптимально 6.5–7.5) та відсутність механічних включень. Особливу увагу приділяють дотриманню асептичних умов, що дозволяє уникнути мікробіологічного забруднення препарату на ранніх етапах його приготування.

2. Підпалвлення метилпарагідрооксибензоату

Цей етап передбачає підпалвлення консерванту метилпарагідрооксибензоату при температурі 60–70 °С, що є необхідною умовою для забезпечення повного переходу речовини у розчинений стан. Ця добавка є ефективним антимікробним агентом і використовується для стабілізації лікарської форми протягом терміну зберігання. Дослідження показують, що при перевищенні температурного порогу понад 75 °С можлива часткова деградація активного компонента, що знижує ефективність консерванта.

3. Приготування супозиторної основи

На цій стадії здійснюється створення супозиторної основи шляхом змішування поліетиленоксидів різної молекулярної маси - зокрема ПЕО-1500 та ПЕО-400. Температурний режим (60–70 °С) забезпечує пластичність і

гомогенність отриманої маси. З позиції біофармацевтики супозиторна основа повинна мати оптимальні параметри розплавлення, в'язкості, а також забезпечувати повне та рівномірне вивільнення активного компонента в ректальному середовищі.

4. Приготування концентрату діючих речовин

Паралельно з підготовкою основи готується концентрат, що включає альбумін (як стабілізатор білкової структури), аскорбінову кислоту (антиоксидант) та інші допоміжні речовини. Цей розчин створюється при температурі не вище 35 °С, що критично важливо для збереження активності інтерферону. Альбумін відіграє роль біологічного буфера, що знижує агрегацію білкових молекул, зберігаючи їхню активну конформацію.

5. Введення діючих речовин у супозиторну основу

Введення концентрату інтерферону та супутніх речовин у супозиторну основу здійснюється при температурі 40–45 °С. Цей температурний режим обрано на підставі результатів стабілометричного аналізу, який показує, що за таких умов забезпечується оптимальна в'язкість середовища для рівномірного розподілу активної субстанції. Важливою частиною дослідження цього етапу є контроль гомогенності за допомогою мікроскопічного аналізу.

6. Гомогенізація супозиторної маси

На цьому етапі проводиться інтенсивне перемішування маси з використанням гомогенізатора. Тривалість процесу (10–15 хвилин) та температура (40–42 °С) є результатом експериментального оптимізування. Аналіз гомогенності супозиторної маси здійснюється методом центрифугування та мікроскопії. Основна мета цієї стадії - забезпечити рівномірне вмістове навантаження активного компонента в кожному дозованому об'ємі.

7. Розлив супозиторіїв у форми

Розлив готової маси відбувається в стерильні форми (блістери) при температурі 38–40 °С, яка запобігає кристалізації або розшаруванню субстанції. Автоматизовані системи забезпечують точне дозування та

герметичне закриття форми. В ході дослідження особлива увага приділялася точності дозування, що визначається валідаційними методами із застосуванням аналітичних ваг та УФ-спектрофотометрії.

8. Первинне пакування супозиторіїв

Після формування супозиторіїв здійснюється їх пакування в блістери з полімерного матеріалу, який захищає препарат від вологи, кисню та світла. У процесі перевірки первинної упаковки застосовуються методи тестування на герметичність та візуального контролю. Це дозволяє забезпечити мікробіологічну чистоту та стабільність при зберіганні.

9. Групове пакування готової продукції

Завершальним етапом є групове пакування супозиторіїв у транспортну тару з маркуванням (назва, серія, дата випуску, термін придатності). Пакування відповідає вимогам GMP (Good Manufacturing Practice) та супроводжується системою простежуваності продукції (traceability), що є важливим аспектом у фармацевтичному виробництві.

Отриманий за цією технологією рекомбінантний інтерферон альфа-2b використовується у фармацевтичній промисловості як активна речовина для створення препаратів, зокрема супозиторіїв. Основу таких лікарських форм складають поліетиленгліколь, масло какао або інші наповнювачі, які забезпечують стабільність та рівномірне вивільнення діючої речовини. Супозиторії призначені для терапії вірусних і онкологічних патологій шляхом активації імунного захисту організму.

У результаті було розроблено та конкретизовано технологічний процес виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b, який включає дев'ять основних стадій: від підготовки сировини до пакування готової продукції. Особливу увагу приділено контролю критичних параметрів на кожному етапі, що забезпечує якість, ефективність та стабільність лікарської форми відповідно до вимог GMP.

3.4. Схема виробництва (зі специфікацією обладнання)

Виробництво ректальних супозиторіїв на основі інтерферону альфа-2b передбачає використання сучасних технологічних підходів, які забезпечують збереження активності біологічно активної речовини, її рівномірний розподіл у супозиторній основі, а також відповідність фармацевтичним стандартам GMP.

Технологічний процес включає дев'ять основних стадій, що реалізуються з використанням різного типу фармацевтичного обладнання. Умовно виробничий процес можна поділити на три блоки: підготовчий, основний та пакувальний (рис. 3.1).

На першому етапі здійснюється розчинення інтерферону альфа-2b у воді очищеній за допомогою збірника з рубашкою та мішалкою (3.5). Для стабілізації структури білка до складу вводяться аскорбінова кислота (антиоксидант) і альбумін (стабілізатор білкової структури). Умови приготування (температура до 40 °С, відсутність піноутворення) суворо контролюються.

Одночасно у збірниках 3.1 і 3.4 проводиться підплавлення компонентів супозиторної основи - поліетиленоксиду ПЕО-400 та ПЕО-1500, які забезпечують пластичність та необхідну температуру плавлення супозиторію, а також ПАР - Твін-80, який забезпечує однорідність дисперсії.

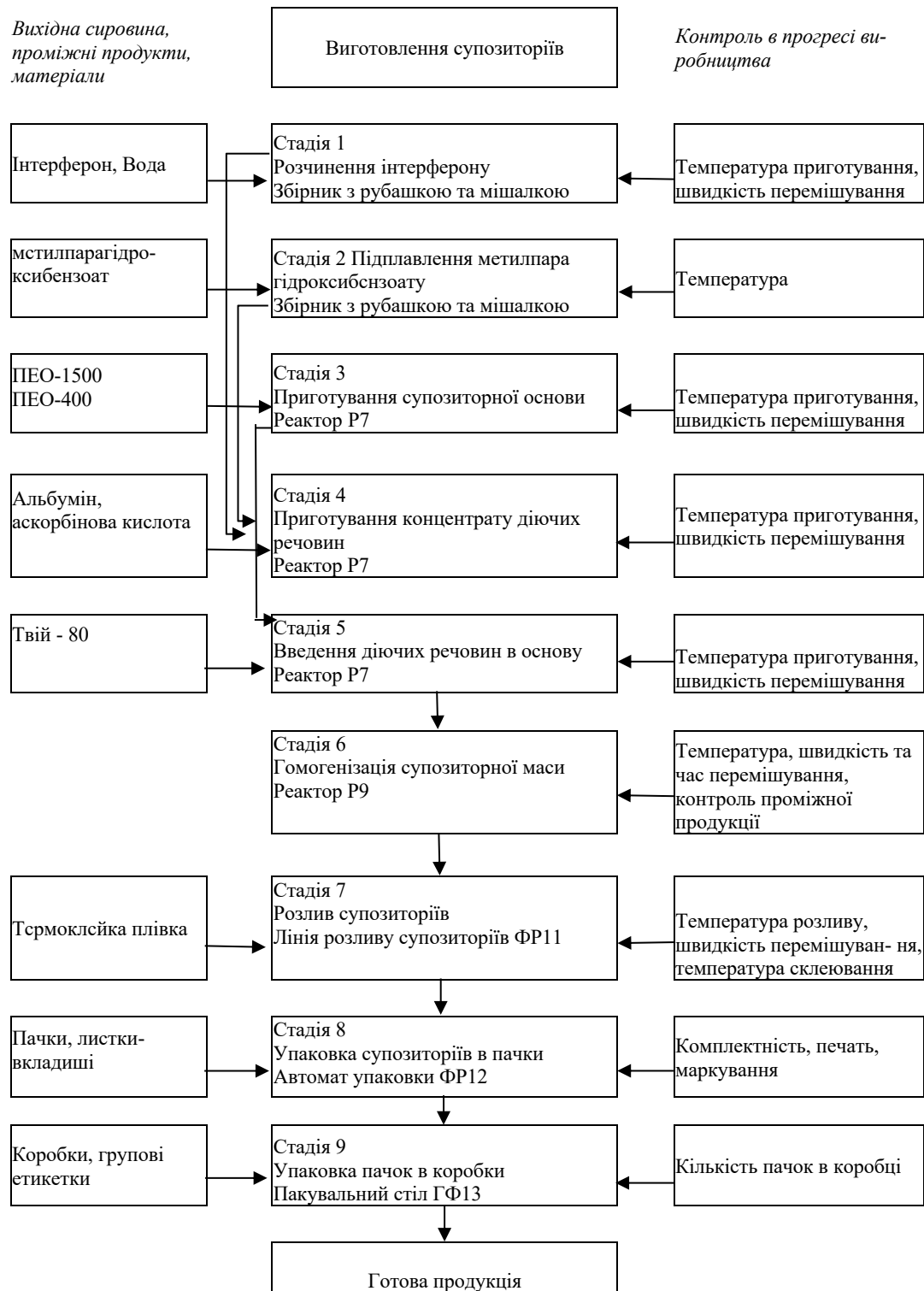


Рис.3.1. Технологічна блок-схема виробництва супозиторіїв
«Інтерферон альфа-2b»

У реакторі Р7 готується основа супозиторію, куди далі дозовано вводиться розчин інтерферону. В реакторі Р9 проводиться гомогенізація супозиторної маси, після чого вона надходить на лінію розливу супозиторіїв

(ФР11). В процесі формування забезпечується точність дози ($\pm 5\%$) та охолодження супозиторіїв до температури твердіння.

Готові супозиторії проходять етап упаковки в пачки (ФР12) та подальше групове пакування в коробки на пакувальному столі (ГФ13). На цьому етапі здійснюється візуальний контроль, маркування та облік продукції.

У табл.3.3. представлено функціональне призначення основних речовин для виробництва супозиторіїв.

Таблиця 3.3 – Функціональне призначення основних речовин

Компонент	Функція в складі супозиторіїв	Особливості використання
Інтерферон альфа-2b	Активна фармацевтична субстанція (протівірусна, імуностимулююча дія)	Чутливий до температури і рН, потребує стабілізаторів
Альбумін	Стабілізатор білкових молекул	Захищає інтерферон від денатурації
Аскорбінова кислота	Антиоксидант	Усуває дію кисню, знижує ризик деградації білка
ПЕО-400, ПЕО-1500	Супозиторна основа	ПЕО-1500 – твердість, ПЕО-400 – м'якість, пластичність
Твін-80	Емульгатор	Стабілізує суміш водо- та жиророзчинних компонентів

Аналіз функціонального призначення компонентів (табл. 3.2) засвідчує доцільність застосування поліетиленоксиду (ПЕО-400 та ПЕО-1500) як основного супозиторного носія. Комбінація речовин з різною молекулярною масою дозволяє досягти балансу між розчинністю, в'язкістю та температурою плавлення, що критично важливо для збереження стабільності інтерферону та забезпечення контрольованого вивільнення препарату.

Включення до складу Твін-80 як неіоногенного емульгатора дозволяє покращити гомогенність композиції та підвищити біодоступність активної речовини за рахунок рівномірного розподілу білкових молекул у матриці. Аскорбінова кислота виступає антиоксидантом, який запобігає деградації інтерферону, а альбумін забезпечує його стабілізацію при впливі фізико-хімічних чинників (температура, рН, механічне перемішування).

Використання поліетиленоксиду з різною молекулярною масою (ПЕО-400 і ПЕО-1500) забезпечує не лише оптимальну консистенцію супозиторіїв, а й сприяє поступовому вивільненню інтерферону. Емульгатор Твін-80 дозволяє

отримати однорідну масу, особливо при включенні водорозчинних речовин, таких як інтерферон.

Заміна потенційно подразнюючих речовин, таких як анестезин чи мірамістин, на м'які компоненти (альбумін, ПЕО) є обґрунтованим рішенням, враховуючи делікатність ректального введення та специфіку терапії.

Таблиця 3.4 показує специфікацію обладнання технологічної лінії виробництва самих супозиторіїв.

Таблиця 3.4 – Специфікація обладнання виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа 2В

Поз.	Позначення	Найменування	Кіль.	Маса, кг	Примітка (матеріал)
1	2	3	4	5	6
1	КП 1	Ваги електронні, тип E06120. Межа зважування 0,5–610 г. Ціна поділки – 0,1 г.	1	-	Н/сталь 12X18H9T
2	КП 3	Ваги електронні, тип ER2201. Межа зважування 5–22000 г. Ціна поділки – 1 г.	1	-	Н/сталь 12X18H9T
3	З 2, З 4	Збірник для зважування супозиторної маси. Об'єм 5 л	2	-	Поліетилен (харчовий)
4	Ф 5.1, Ф 5.2	Фільтр патронний ФТВ-П-14. Затримує $\geq 1,0$ мкм, продуктивність 600 л/год	2	-	Н/сталь 12X18H9T, поліпропіленове волокно
5	М 1	Плавильник супозиторної основи з мішалкою, об'єм 10 л, з терморегулятором	1	25	Н/сталь харчова
6	Р 1	Розливочна машина для супозиторіїв з дозатором (об'єм 1–5 г)	1	-	Н/сталь, тефлон
7	ФРМ 2	Формувальна рама з осередками на 10 супозиторіїв	10	-	Полікарбонат / поліпропілен
8	ХО 1	Холодильна камера для тверднення супозиторіїв (2–8 °С)	1	-	Метал, поліуретан
9	ПУ 3	Упаковувальний пристрій для супозиторіїв у блістери або стрипи	1	-	Н/сталь, алюмінієва фольга
10	МК 1	Маркірувальна машина	1	-	Н/сталь
11	КК 1	Камера карантинного зберігання (2–8 °С)	1	-	Метал, теплоізоляція

Специфікація обладнання (табл. 3.4) свідчить про раціональну організацію технологічного процесу, орієнтовану на збереження активності інтерферону та дотримання вимог належної виробничої практики (GMP).

Використання реакторів з мішалками та теплообмінними рубашками, дозувального устаткування, автоматизованої лінії фасування дозволяє забезпечити безперервність технологічного процесу, точність дозування та мінімізацію втрат біологічно активної речовини.

Таким чином, запропонований склад та технічне забезпечення виробництва спрямовані на створення ефективної, стабільної та безпечної форми інтерференового препарату для ректального введення, що має високу терапевтичну активність і відповідає вимогам фармакопейного стандарту.

Сам технологічний процес виробництва інтерферону 2- β включає низку послідовних етапів, спрямованих на отримання біологічно активного та стерильного лікарського засобу.

На рис. 3.2., зображено апаратурну схему удосконаленого виробничого процесу супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b, що враховує сучасні вимоги GMP, автоматизацію процесів і мінімізацію ризиків контамінації.

Процес починається з підготовки компонентів у збірнику (поз. 3.1), де відбувається попереднє дозування та зважування сировини на вагах (КП2). Далі компоненти направляються у мірник (М3), з якого надходять у змішувальний збірник з рубашкою та мішалкою (поз. 3.4). Тут забезпечується рівномірне змішування основи та допоміжних речовин із температурним контролем.

Після цього суміш транспортується до основного реактора (поз. 3.8), де відбувається емульгування та гомогенізація. Введення активної речовини – інтерферону альфа-2b – здійснюється у реактор (поз. 3.5) із подальшим зважуванням на вагах (КП6). Це дозволяє забезпечити точне дозування біологічно активного компонента.

Отримана суміш перекачується насосом (Н10) до термостатованої лінії розплаву (ГФ11), де підтримується стабільний температурний режим, необхідний для збереження активності інтерферону. Потім відбувається дозування та формування супозиторіїв. Після охолодження супозиторіїв автоматично пакуються в пачки на апараті ГФ12 та передаються на карантинне

зберігання у локальний стерильний стіл (ГФ13), що запобігає мікробному забрудненню.

До складу схеми входять також реактори з рубашками (3.5, 3.8), що забезпечують точний температурний контроль, вакуумні лінії (01), подача охолоджуючої води (04), стисненого повітря (02), а також системи введення допоміжних речовин (алкілфеноли, ПЕО, Твін-80).

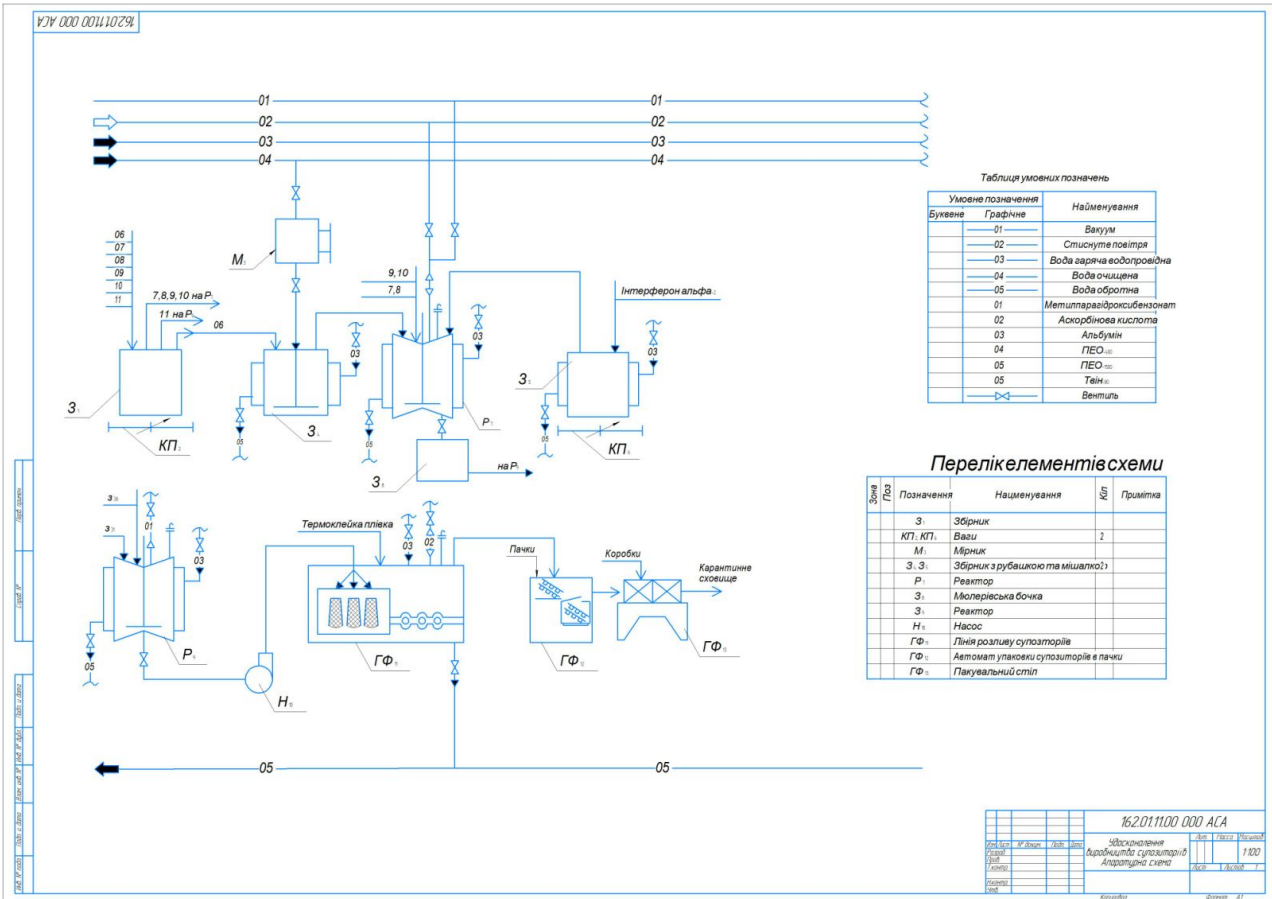


Рис. 3.2 Апаратурна схема удосконаленого виробничого процесу супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b

На рис. 3.3 представлено конструктивну схему реактора, призначеного для біотехнологічного етапу виробництва інтерферону альфа-2b. Реактор включає корпус циліндричної форми, мішальний пристрій, систему аерації, терморегуляції та контролю внутрішніх параметрів середовища. Передбачено патрубки для введення культурального середовища, інокуляту, реагентів, а також для відведення готового біопродукту.

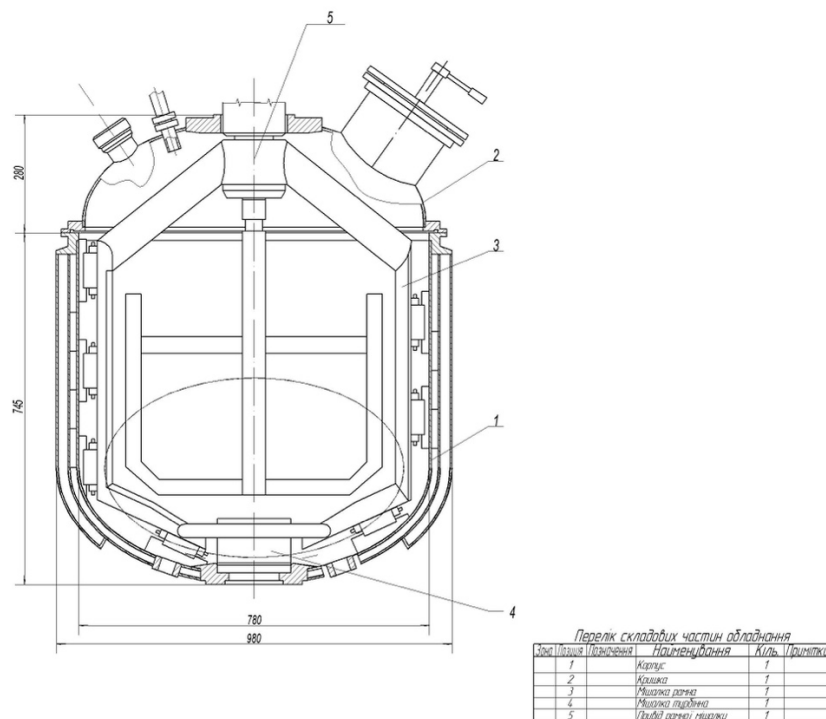


Рис. 3.3 Загальний вигляд реактора для виробництва інтерферону альфа-2b

Конструкція забезпечує підтримку стерильних умов, рівномірне перемішування біомаси та ефективне насичення середовища киснем, що є критично важливими для життєдіяльності продуцентів рекомбінантного інтерферону. Також передбачено наявність сенсорів для моніторингу температури, рН та рівня розчиненого кисню, що дає змогу здійснювати точний контроль за перебігом процесу біосинтезу.

Таким чином, представлений реактор відповідає технологічним вимогам до ферментаційного обладнання, призначеного для промислового отримання інтерферону альфа-2b, та є ключовою ланкою у виробничому циклі препарату.

3.5. Критичні параметри виробництва

Критичні параметри виробництва лікарського супозиторія з інтерфероном альфа-2b встановлюються відповідно до вимог GMP (Належної виробничої практики) та внутрішніх стандартів підприємства. Усі етапи виробничого процесу супроводжуються належним документальним

оформленням та процедурами валідації [9].

Основні критичні параметри включають:

1. Вхідні параметри якості сировини та матеріалів

- Відповідність кожної серії сировини (інтерферон альфа-2b рекомбінантний, твердий жир, емульгатори) супровідній документації: сертифікатам якості, паспортам безпеки.

- Фізико-хімічні та мікробіологічні характеристики сировини, включно з ідентифікацією активної речовини та допоміжних компонентів.

- Вологість, чистота, стабільність сировини.

2. Параметри технологічних процесів на проміжних стадіях

- Температура і тривалість приготування розчинів діючої речовини та допоміжних компонентів.

- Значення рН та осмотичного тиску під час приготування водних фаз.

- Гомогенність і в'язкість супозиторної маси на стадії формування.

- Умови охолодження супозиторної маси: температура, швидкість та тривалість процесу.

- Відповідність об'ємів супозиторної маси технологічним нормам.

3. Параметри готового продукту

- Однорідність зовнішнього вигляду супозиторіїв (відсутність дефектів форми, тріщин, нерівномірності кольору).

- Біологічна активність: вміст інтерферону альфа-2b в одному супозиторії (в міжнародних одиницях, МО).

- Час розпаду супозиторіїв у фізіологічних умовах.

- Рівень залишкової вологи, механічна міцність супозиторіїв.

- Стерильність (за необхідності) та мікробіологічна чистота.

4. Параметри пакування

- Герметичність і цілісність упаковки.

- Відповідність маркування та інструкції для медичного застосування чинним нормативним вимогам.

5. Параметри умов зберігання та транспортування

- Температурний режим і вологість у зонах зберігання супозиторіїв.
- Дотримання умов транспортування для забезпечення стабільності препарату.

Критичні точки виробничого процесу, що потребують особливої уваги та моніторингу, наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Контроль критичних стадій і проміжної продукції виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b

№	Критичні точки (стадії, операції)	Критичні параметри і характеристики якості	Одиниця виміру	Критерій прийнятності
1	Підготовка виробничих приміщень	Мікробіологічна контамінація повітря	КУО/м³	Класи чистоти: A < 1; B ≤10; C ≤100; D ≤200
2	Підготовка обладнання й інвентарю	Мікробіологічна чистота поверхонь	КУО/пластина	Класи чистоти: A < 1; B ≤5; C ≤25; D ≤50
3	Підготовка технологічного одягу	Мікробіологічна чистота	КУО/пластина	Класи чистоти: A < 1; B ≤5; C ≤25; D ≤50
4	Підготовка персоналу	Мікробіологічна чистота рук (рукавичок)	КУО/рукавичка	A < 1; B ≤5; C, D – не нормується
5	Підготовка форми супозиторіїв	Стерильність форми, механічні включення	-	Стерильність підтверджена, включення – відсутні
6	Підготовка сировини	Ідентичність, якість, цілісність упаковки	-	Відповідність НД (ФС, ДФУ)
7	Приготування основи	Температура розплаву, в'язкість, прозорість	°C, мПа·с	40–50°C; в'язкість згідно НД; без сторонніх включень
8	Введення інтерферону	Однорідність розподілу, температура суміші	°C	Не вище 37°C; рівномірність введення
9	Розлив супозиторної маси	Об'єм дози, однорідність, температура	г, °C	±5% від номіналу, температура < 37°C
10	Охолодження супозиторіїв	Час, температура охолодження	хв., °C	10–30 хв., температура не вище 8°C
11	Вилучення з форми	Відсутність дефектів форми	-	Без пошкоджень, деформацій
12	Первинне пакування	Якість упаковки, стерильність (за потреби)	-	Без пошкоджень; при потребі – стерильність підтверджена
13	Контроль якості	Зовнішній вигляд, маса, рівномірність вмісту інтерферону, pH	мг, pH	Відповідність НД: вміст інтерферону ±10%, pH 6,5–7,5
14	Маркування	Чіткість маркування, правильність серії, дати	-	Відповідає МКЯ

15	Упакування	Комплектність (супозиторії, інструкція)	-	Упаковка герметична, з повним комплектом
16	Групове пакування	Кількість упаковок, маркування тари	шт.	Відповідність ТД
17	Карантинне зберігання	Температура, захист від світла	°C	2–8°C, захищено від світла

Таблиця 3.5 містить критичні параметри виробничого процесу лікарських супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b, що охоплюють всі етапи від підготовки сировини до складування готової продукції. Для забезпечення високої якості та відповідності вимогам GMP, на кожному етапі проводиться ретельний контроль, який включає візуальні, хімічні, мікробіологічні методи та вимірювання фізико-хімічних характеристик. Кожен з параметрів, таких як температура, вологість, рН, а також характеристики упаковки та зберігання, відповідають чітким нормативам, визначеним для цього виду продукції. Таким чином, ефективне управління критичними параметрами та їх систематичний контроль на всіх етапах виробництва забезпечують випуск безпечних та ефективних лікарських засобів, що відповідають встановленим стандартам якості.

3.6. Екологічні аспекти виробництва

У сучасному світі екологічна безпека виробництва лікарських засобів - ключовий критерій сталого функціонування фармацевтичної галузі. Особливої уваги потребують біотехнологічні виробництва, зокрема пов'язані з використанням рекомбінантних мікроорганізмів, таких як трансформований *Escherichia coli*, що продукує інтерферон альфа-2b.

Враховуючи біологічну активність субстанцій, залучення допоміжних хімічних реагентів і складність етапів очистки, виробництво цього препарату може потенційно впливати на навколишнє середовище. Відтак постає необхідність у детальному аналізі, моделюванні екологічних ризиків і розробці системи захисту довкілля, що відповідає міжнародним стандартам GMP, GLP, ISO 14001, а також чинному природоохоронному законодавству

України.

У процесі виробництва інтерферону утворюються такі типи потенційно небезпечних відходів:

- Хімічні відходи - зокрема залишки буферних розчинів, миючих засобів, розчинників та стабілізаторів, що використовуються під час очищення інтерферону. Такі речовини не повинні потрапляти в каналізацію без попереднього нейтралізування.
- Тверді відходи - зіпсовані матеріали, фільтри, рукавички, контейнери з-під реагентів - мають класифікуватися як відходи фармацевтичного виробництва і знищуватись згідно з процедурою поводження з небезпечними відходами.

Виробництво біотехнологічних препаратів, зокрема супозиторіїв з рекомбінантним інтерфероном альфа-2b, супроводжується низкою потенційних екологічних ризиків, пов'язаних із використанням живих мікроорганізмів, хімічних реагентів, енергоспоживанням та утворенням специфічних відходів. Тому оцінка впливу на довкілля є невід'ємною частиною розробки й удосконалення технологічного процесу.

Одним із ключових джерел потенційної небезпеки є використання рекомбінантних штамів *Escherichia coli*, здатних до синтезу людського інтерферону. Хоча такі штами зазвичай характеризуються авірулентністю, їх потрапляння в довкілля становить ризик горизонтального перенесення генетичного матеріалу або зниження біобезпеки на підприємстві. З метою уникнення цього впроваджуються багаторівневі бар'єри біобезпеки, включаючи закриту систему культивування, автоклавування біомаси перед утилізацією, застосування хімічних дезінфекторів тощо.

Особливу увагу слід приділити управлінню стічними водами, які можуть містити залишки білкових продуктів, буферів, стабілізаторів, а також залишкову біомасу. Вирішення цієї проблеми передбачає багатоступеневу систему очищення: механічну фільтрацію, хімічну нейтралізацію та біологічне очищення з можливістю вторинного використання води, що відповідає

концепції кругового виробництва.

Ще одним важливим екологічним аспектом є поводження з твердими біологічними відходами (рукавички, фільтри, контейнери, залишки культурального середовища). Усі такі відходи підлягають знезараженню - термічному (спалювання) або хімічному - залежно від ступеня ризику. Крім того, підприємство має вести сувору документацію по кожній партії відходів відповідно до вимог санітарного та екологічного законодавства.

Проблема енергоспоживання також є актуальною для біотехнологічних виробництв через постійну потребу в охолодженні, вентиляції, стерилізації та роботі аналітичного обладнання. З метою підвищення енергоефективності впроваджуються заходи зі зниження споживання - застосування теплоізоляції, рекуперації тепла, LED-освітлення, енергоефективних насосів та компресорів.

У зв'язку з глобальними тенденціями у фармацевтичній індустрії, проблема своєчасної утилізації відходів та запобігання їх потраплянню в довкілля стає все більш актуальною.

Зокрема, Європейський парламент прийняв регламент (EU) 2022/1307, який визначає перелік фармацевтичних продуктів, що підлягають контролю у стічних водах і водоймах, а також методи їх моніторингу.

Фармацевтичним підприємствам слід звертати увагу на основні компоненти екомоніторингу:

- Оцінка якості стічних вод, моніторинг джерел їх утворення та скидів з метою запобігання забрудненню водойм та захисту водних екосистем.
- Управління хімічними та біологічними відходами через належну утилізацію для збереження екологічного балансу.
- Впровадження енергозберігаючих технологій у виробничі процеси.
- Запобігання утворенню парникових газів.
- Охорона флори та фауни в районах навколо виробничих об'єктів та збереження біорізноманіття.
- Виконання вимог екологічних нормативних документів.

Тверді відходи	Мікробне або токсичне навантаження на навколишнє середовище	- Стерилізація текстильних та пластикових матеріалів - Контрольоване спалювання при ≥ 800 °C
Аерозольне забруднення	Ризик поширення мікроорганізмів та хімічних пар у повітрі	- Системи локальної витяжки - HEPA-фільтрація повітря - Постійний моніторинг рівня мікрозабруднень
Енергоспоживання	Витрати енергії, спричинені функціонуванням установок	- Впровадження енергоощадного обладнання - Рекуперація тепла - Використання LED освітлення та інверторних систем кондиціонування
Шумове навантаження	Надмірний рівень шуму від обладнання	- Звукоізоляція машинних відділень - Обмеження часу роботи гучного обладнання
Аварійні ситуації	Неконтрольовані витоки реагентів або культури	- Система аварійної вентиляції - Локальні ємності для збору пролитих рідин - План реагування на біоінциденти

Стандартизація продукції є важливим етапом виробничого процесу, оскільки забезпечує відповідність продукту встановленим вимогам якості та безпеки для споживачів. У випадку із супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b, стандартизація охоплює кілька ключових аспектів [6]:

1. *Технічні стандарти та нормативи.* Супозиторії з інтерфероном альфа-2b мають пройти відповідність національним і міжнародним стандартам якості, зокрема тим, що регламентують вимоги до складу, дозування, форми випуску та методів перевірки якості. В Україні, наприклад, застосовуються державні стандарти, які визначають вимоги до лікарських засобів, фармацевтичного виробництва, а також методи випробувань активних і допоміжних компонентів препарату.

2. *Якість сировини та виробничі вимоги.* Ключовим аспектом є контроль за якістю сировини для виробництва супозиторіїв. Всі компоненти повинні бути перевірені на відповідність вимогам фармакопейних стандартів, щоб уникнути потенційних негативних ефектів при застосуванні.

3. *Процес фасування.* Фасування супозиторіїв здійснюється згідно з технологічними вимогами, що забезпечують збереження якості та ефективності препарату. Пакування повинно захищати супозиторії від зовнішніх впливів (вологи, світла, механічних пошкоджень) і забезпечувати зручність використання.

○ *Типи пакування.* Виробництво супозиторіїв передбачає використання індивідуальних пакувальних одиниць, таких як блистерні упаковки, які можуть містити від 5 до 10 супозиторіїв.

○ *Маркування.* Кожна упаковка повинна містити інформацію, що включає дозування препарату, склад, інструкцію по застосуванню, дату виготовлення, термін придатності та умови зберігання.

○ *Ідентифікація та контроль.* Після фасування проводиться контроль якості упаковки на предмет герметичності та відсутності дефектів.

4. *Системи контролю якості.* У виробничому процесі передбачено постійний контроль якості на кожному етапі: від прийому сировини до готової продукції. Всі препарати проходять серію випробувань на відповідність стандартам щодо фізико-хімічних властивостей, мікробіологічної чистоти, стабільності та ефективності.

Екологічна складова виробництва інтерферону альфа-2b має комплексний характер і включає як технологічні, так і нормативні аспекти. Правильна ідентифікація джерел ризиків, впровадження заходів захисту довкілля, а також дотримання принципів екологічного менеджменту дозволяє мінімізувати вплив на навколишнє середовище. У перспективі екологізація біотехнологічних процесів стане одним із ключових напрямів розвитку відповідального фармацевтичного виробництва.

Враховуючи вищезазначене, екологічна безпека при виробництві інтерферону альфа-2b не лише повинна відповідати вимогам чинного законодавства, а й бути частиною стратегії сталого розвитку підприємств. Комплексна система екологічного моніторингу дозволяє оперативно виявляти ризики і впроваджувати ефективні заходи запобігання негативному впливу.

ВИСНОВОК

Виробництво супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b є складним багатоетапним процесом, що вимагає високого рівня контролю якості, стерильності та точності дозування. Інтерферон альфа-2b - це білкова сполука з вираженою імуномодулюючою, протівірусною та антипроліферативною дією, що потребує особливо делікатних умов введення в лікарську форму.

За результатами дослідження сформульовано такі основні висновки:

1. Проведено комплексне дослідження технології виробництва супозиторіїв з інтерфероном альфа-2b, що є перспективною лікарською формою з високою клінічною ефективністю в імуномодулюючій терапії. Обґрунтовано актуальність оптимізації виробничого процесу з урахуванням сучасних вимог GMP.

2. На основі аналізу технологічної схеми встановлено логічну послідовність основних етапів виробництва, зокрема: підготовка сировини, що включає сортування та попередню обробку матеріалів; процеси переробки, які здійснюються через механічне чи хімічне впливання на сировину для отримання необхідних продуктів; очищення та фільтрація, що забезпечує високий рівень якості продукції; завершальний етап формування готової продукції, включаючи упаковку та зберігання для подальшого транспортування або використання; контроль якості на кожному етапі для забезпечення відповідності технічним стандартам та вимогам безпеки. Така структура забезпечує ефективність і надійність процесу.

3. Визначено критичні параметри на кожній стадії виробництва, включаючи температурні режими, рівень рН, тривалість перемішування та гомогенізацію, що є ключовими для збереження стабільності білкової структури інтерферону альфа-2b. Особливу увагу приділено асептичним умовам, які є необхідними для запобігання контамінації та зниження мікробіологічного ризику.

4. Проаналізовано біотехнологічні основи одержання інтерферону альфа-2b з використанням рекомбінантного штаму *Escherichia coli*, трансформованого методом генної інженерії. Встановлено, що застосування даної технології забезпечує високий вихід цільового білка, але потребує ретельного очищення та стандартизації кінцевого продукту для забезпечення його біологічної активності та безпеки.

5. Обґрунтовано екологічні аспекти виробництва та впроваджено систему заходів із мінімізації впливу на довкілля, що включає утилізацію біологічних відходів, очищення стічних вод, зниження енергоспоживання та застосування принципів сталого розвитку. Запропоновано таблицю з конкретними заходами екологічної безпеки на кожній стадії технологічного процесу.

6. Проведений аналітичний огляд літературних джерел, нормативної бази та сучасних наукових публікацій дозволив визначити ключові тенденції у розробці супозиторних форм на основі рекомбінантних білків, що свідчить про високий науковий та практичний інтерес до подальшого вдосконалення даного напрямку фармацевтичної промисловості.

Отримані результати мають практичне значення для впровадження технічних та технологічних інновацій у виробництво супозиторіїв, сприяють підвищенню ефективності, стабільності та безпеки продукції, а також можуть слугувати зразком для інших вітчизняних фармацевтичних підприємств.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бекетова Г. В. Інтерферони з позицій доказової медицини: можливості застосування у профілактиці та лікуванні респіраторних захворювань. *Український медичний часопис*. 2023. № 6(158). С. 63–66. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.158.249974
2. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=9B2394CD9F9CA998C2258A0100424957> (дата звернення: 26.03.2025)
3. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с., Т. 2. 724 с., Т. 3. 732 с.
4. Про державну перереєстрацію лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів : Наказ МОЗ України від 14.01.2023 № 84. URL: <https://surl.li/tctbfe> (дата звернення: 06.04.2025).
5. Дзюблик І. В. Інтерферони: природа, механізми дії та клінічне застосування препаратів інтерферону. *Здоров'я дитини*. 2016. № 5(73). С. 79–84. DOI: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78306
6. Екологічна біотехнологія : навч. посіб. : у 2 кн. / О. В. Швед та ін. Львів : Вид-во Львів. політехніка, 2018. Т. 1. 424 с.
7. Методичні рекомендації до виконання кваліфікаційної роботи бакалавра для здобувачів вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» ОП «Біотехнологія» / О. С. Калюжная та ін. Харків : НФаУ, 2024. 128 с.
8. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. URL: <https://surl.li/qjozvg> (дата звернення: 26.03.2025).
9. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Вип. 7.

Київ, 2021. 365 с. URL: <https://surl.li/gfcbia> (дата звернення: 26.03.2025).

10. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. № 124/96-вр. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text> (дата звернення: 26.03.2025).

11. Проблеми та досягнення сучасної біотехнології : матеріали III міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 берез. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. 443 с.

12. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.

13. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва : навч. посіб. / за ред. проф. Д. І. Дмитрієвського. Вінниця : Нова книга, 2015. 280 с.

14. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-е вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с., Ч. 2. 638 с.

15. Ali Khan W. Recombinant interferon alpha 2b in rheumatoid arthritis: good antigen for rheumatoid arthritis antibodies. *Cent Eur J Immunol*. 2018. Vol. 43(1). P. 58-68. DOI: 10.5114/ceji.2018.74874.

16. Production of Recombinant Human Interferon alpha 2b (rhIFN α -2b) in genetically engineered strain of *Bacillus subtilis* / S. Ashfaq et al. *The journal of microbiology and molecular genetics*. 2024. Vol. 5(1). 37-43. DOI: 10.52700/jmmg.v5i1.158.

17. Bennett A. L., Smith D. W. Low-dose oral interferon alpha as prophylaxis against viral respiratory illness: a double-blind, parallel controlled trial during an influenza pandemic year. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013. Vol. 7, № 5 (February). P. 854–862.

18. Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment / ed. by Ch. Schaefer, P. Peters, R. K. Miller. Third Edition. London : Elsevier, 2015. 892 p. DOI: 10.1016/C2011-0-09100-7

19. European Pharmacopoeia. Tenth edition. Vol. 3. Monograph. Interferon alfa-2b concentrated solution. Council of Europe, 2021. 2963 p.
20. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update / W. H. Seto et al. *East Mediter Health J.* 2013. Vol. 19(1). P. 39–47.
21. Interferon Alfa-2b (Injection Route) / Drugs and Supplements. Mayo Clinic. URL: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/interferon-alfa-2b-injection-route/description/drg-20071328> (Date of access: 02.04.2025).
22. Interferonalfa-2 concentrated solution: European Pharmacopea 9.0.: веб-сайт. URL: <http://online6.edqm.ua/ep900> (Date of access: 02.04.2025).
23. Interferon–Based Biopharmaceuticals: Overview on the Production, Purification, and Formulation / L. S. Castro et al. *Vaccines (Basel)*. 2021. Vol. 9(4). P. 328. DOI: 10.3390/vaccines9040328
24. Interferons (IFNs): types, mode of action and effects. Online biology notes. URL: <https://www.onlinebiologynotes.com/interferons-ifns-types-mode-of-action-and-effects/> (Date of access: 02.04.2025).
25. Disclosing the Potential of Fluorinated Ionic Liquids as Interferon-Alpha 2b Delivery Systems / M. L. Ferreira et al. *Nanomaterials*. 2022. Vol. 12(11). P. 1851. DOI: 10.3390/nano12111851
26. Kinetics of peptide uptake and tissue distribution following a single dose of peptide / B. Metzler et al. *Immunol. Invest.* 2015. Vol. 29(1). P. 61-70. DOI: 10.3109/08820130009105145
27. Enabling low cost biopharmaceuticals: high level interferon alpha-2b production in *Trichoderma reesei* / C. P. Landowski et al. *Microb Cell Fact.* 2016. Vol. 15(1). P. 104. DOI: 10.1186/s12934-016-0508-5
28. Production of human interferon alfa 2b in plants of *Nicotiana excelsior* by *Agrobacterium*-mediated transient expression / Y. Sindarovska et al. *Tsitol Genet.* 2010. Vol. 44(5). P. 60-4.
29. Use of recombinant alpha-2b-interferon in combination with antioxidants in the form of rectal suppositories (Viferon) in children with chronic

hepatitides B and C / V. Uchaikin et al. *Acta virologica*. 2015. Vol. 44(2). P. 79-83.

30. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19 / Q. Zhou et al. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061

31. Weissmann C. Recombinant interferon - the 20th anniversary / Y Buckel, Peter (ред.). Recombinant Protein Drugs. Milestones in Drug Therapy. Basel : Birkhäuser, 2001. P. 3-41. DOI: [10.1007/978-3-0348-8346-7_1](https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8346-7_1).

32. Development of interferon alpha-2b microspheres with constant release / Z. Li et al. *Int J Pharm*. 2011. Vol. 410(1-2). P. 48-53. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.03.016.

33. Halliday, D., Resnick, R., & Walker, J. (2013). *Fundamentals of Physics* (10th ed.). Wiley. ISBN 978-1118230718

34. The pharmacokinetics of recombinant human interferon-alpha-2b poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres in rats / F. Yang et al. *J Microencapsul*. 2011. Vol. 28(6). P. 483-9. DOI: 10.3109/02652048.2011.586065

35. Method for producing alpha-interferon: United States US6005075A ; appl. 08/417,316 filed 05.03.1995; publ. 21.12.1999

36. Cloning and expression of an optimized interferon alpha-2b in Escherichia coli strain BL21(DE3), Journal of Life Science and Applied Research (JLSAR), Volume 1, Issue 2

37. Fotadar U, Zaveloff P, and Terracio L. 2005. Growth of Escherichia coli at elevated temperatures. J. Basic Microbiol 45:403–404

38. Overproduction of human α -2b interferon in a soluble form in Escherichia coli cells using the bacteriophage T7 RNA polymerase-base expression system, Biopolym. Cell. 2003; 19 (4) : 367373 .

<http://dx.doi.org/10.7124/bc.000669>

ДОДАТКИ

ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА СУПОЗИТОРІЇВ З ІНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2В

Куц П.О.

Науковий керівник: Соловйова А.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

soloviova.alina@gmail.com

Вступ. Супозиторії займають важливе місце у фармацевтичній промисловості завдяки своїм численним перевагам. Вони забезпечують зручний та безболісний спосіб введення лікарських засобів, особливо для пацієнтів, які мають труднощі з пероральним прийомом. Основні переваги супозиторіїв включають швидку абсорбцію активних речовин через слизові оболонки, зменшення подразнення шлунково-кишкового тракту та можливість локальної або системної дії. Це робить їх ефективною лікарською формою для лікування різних захворювань.

Мета дослідження. Метою дослідження є супозиторії з інтерфероном альфа-2b для організації виробництва на вітчизняному підприємстві.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження були публікації у наукових періодичних виданнях.

Результати дослідження. Інтерферон альфа-2b є рекомбінантним білком, який широко застосовується в медицині завдяки своїм противірусним, імуномодуючим та антипроліферативним властивостям. Він використовується для лікування вірусних інфекцій (наприклад, гепатиту В і С, папіломавірусних інфекцій), онкологічних захворювань (меланома, лейкемія) та імунодефіцитних станів. Даний препарат стимулює імунну систему, підвищуючи активність природних кілерів і макрофагів, що сприяє боротьбі з патогенами та злоякісними клітинами.

Висновки. Супозиторії з інтерфероном альфа-2b найчастіше застосовуються для лікування вірусних та інфекційних захворювань, таких як герпесвірусна інфекція, уrogenітальні інфекції, аногенітальні бородавки, бактеріальні вагінози та дисбіоз. Вони також можуть використовуватися у складі комплексної терапії для підтримки імунітету при частих респіраторних захворюваннях та хронічних вірусних інфекціях. Завдяки місцевому введенню препарату досягається висока концентрація активної речовини без значного системного навантаження, що знижує ризик побічних ефектів. Таким чином, супозиторії з інтерфероном альфа-2b є ефективною лікарською формою, яка поєднує високу терапевтичну активність з безпечністю та зручністю застосування.

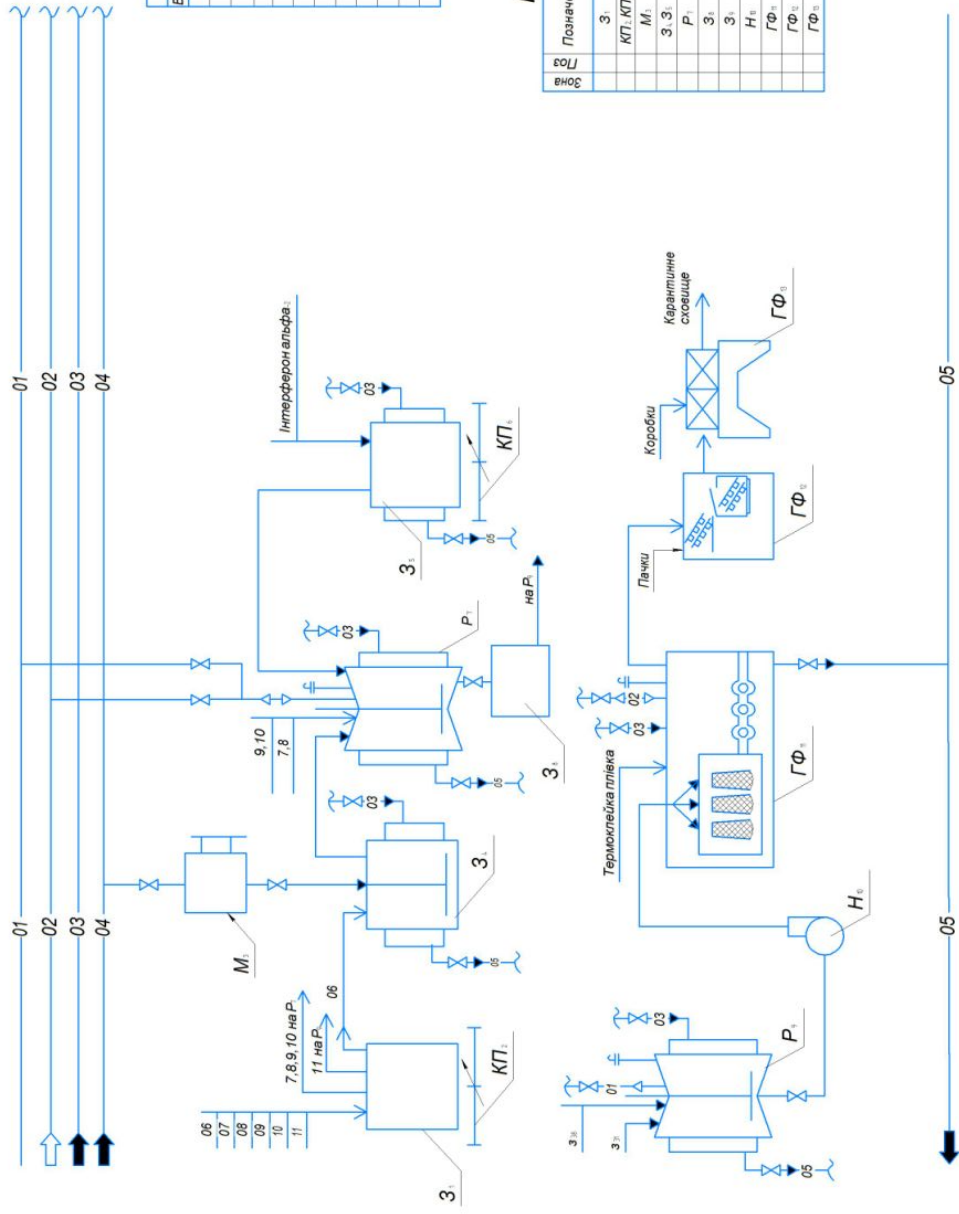


Таблица умовених позначень

Усісне позначэння		Найменування
Буквен	Графічне	
—01—	—	Вакуум
—02—	—	Списанне пастыра
—03—	—	Вода гарячая асепсіраваная
—04—	—	Вода ачышчана
—05—	—	Вода аборотная
01	—	Мелітавазідоксібензонат
02	—	Асёрбінавая кіслота
03	—	Альбумін
04	—	ПЕО ₄₀
05	—	ПЕО ₂₀₀
05	—	Тэйна ₆
—	—	Вентыль

Перелік елементів схеми

Знак	Позначення	Назви навантаження	Клп	Прийма
	3:	Збірник		
	КП, КП ₁	Ваги	2	
	М ₁	Мішок		
	3: 3:	Збірник з рубашкою та мішалкою?		
	Р ₁	Реактор		
	3:	Молярська бочка		
	3:	Реактор		
	Н ₆	Несос		
	ГФ ₁	Ліній розливу суспензії		
	ГФ ₂	Аппарат глибокої суспензії		
	ГФ ₃	Пневматичний стіл		

[illegible]

