МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ЕКОЛОГІЇ, БІОРЕСУРСІВ ТА ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Спеціальність G21 «Біотехнології та біоінженерія»

Допускається до захисту

Зав. кафедри хімії, біохімії та біотехнології

доцент _____ Н.М. Роль
«17» ____11____ 2026 року

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА

БІОТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ДОНОРСЬКОЇ ПЛАЗМИ

Виконала _____ Н.Ф. Сіленко
Керівник, професор _____ О.С. Цехмістренко
Рецензент _____

Я, Сіленко Наталія Федорівна, засвідчую, що кваліфікаційну роботу виконано з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Біла Церква – 2026

ЗМІСТ

	Зміст……..	2
	Завдання на кваліфікаційну роботу……..	3
	Анотація…….……	4
	Annotation……..……	5
	Відгук керівника…….……..	6
	Рецензія…….	7
	ВСТУП…….……..	8
1	**РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**…….	10
1.1	Донорська плазма як біологічна сировина для виробництва лікарських препаратів……	10
1.2	Класифікація, склад та біологічні властивості препаратів на основі донорської плазми …….	12
1.3	Сучасні біотехнологічні підходи до фракціонування, виділення та очищення білкових компонентів плазми ……	15
1.4	Методи концентрування, стабілізації та забезпечення вірусної і мікробіологічної безпеки плазмових препаратів ……	18
1.5	Нормативні вимоги та перспективні напрями удосконалення виробництва препаратів із донорської плазми……..	20
2	**РОЗДІЛ. 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИКА ВИКОНАННЯ РОБОТИ……**	24
2.1	Матеріали та об’єкт дослідження…….	24
2.2	Методи аналізу технологічного процесу та контролю якості…	24
3	**РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА** ……	26
3.1	Вимоги до сировини та матеріалів для виробництва препаратів на основі донорської плазми……	26
3.2	Обґрунтування основних етапів біотехнології виробництва препаратів на основі донорської плазми……	34
3.3	Апаратурно-технологічне забезпечення виробництва препаратів на основі донорської плазми…….……..	36
4	**РОЗДІЛ 4. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, ЕКОЛОГІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА** ……..	43
4.1	Показники та методи контролю якості готових препаратів …..	43
4.2	Екологізація виробництва…..……	45
5	**РОЗДІЛ 5 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА**…….	48
	ВИСНОВКИ ТА ПРОПОЗИЦІЇ……..…….	51
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ…..…..…….	53

3

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Біолого-технологічний факультет
Спеціальність G21 «Біотехнології та біоінженерія»

Гарант ОПП «Біотехнології та біоінженерія»
доцент Цебро А.Д.
підпис, вчене звання, прізвище, ініціали
«22» 10 2025 року

ЗАВДАННЯ
на кваліфікаційну роботу здобувачу

Сіленко Наталії Федорівні
прізвище, ім'я та по батькові

Тема: **«БІОТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ДОНОРСЬКОЇ ПЛАЗМИ»**

Затверджено наказом ректора № 481 від 12.11.2025
Термін здачі здобувачем готової кваліфікаційної роботи в деканат: до «__»_____20__р.

Перелік питань, що розробляються в роботі: характеристика донорської плазми як біологічної сировини; аналіз основних біотехнологічних підходів до її переробки; характеристика стадій фракціонування, очищення, концентрування, стабілізації та забезпечення безпеки; обґрунтування технологічної схеми й обладнання; оцінка контролю якості, критичних параметрів, екологічних та економічних аспектів виробництва; формування пропозицій щодо підвищення його ефективності.

Вихідні дані: наукова і нормативна література, чинна нормативно-технічна документація, вимоги GMP, матеріали виробничої практики, технологічні схеми, дані щодо обладнання та методів контролю якості препаратів на основі донорської плазми.

Календарний план виконання роботи

Етап виконання	Дата виконання етапу	Відмітка про виконання
Огляд літератури	листопад-грудень 2025	виконано
Матеріали та методика виконання роботи	січень-лютий 2026	виконано
Технологічна частина	березень-квітень 2026	виконано
Контроль якості готового продукту, екологізація виробництва	травень-червень 2026	виконано
Економічна частина	серпень-вересень 2026	виконано
Оформлення роботи	вересень-листопад 2026	виконано
Перевірка на плагіат	листопад 2026	виконано
Попередній розгляд на кафедрі	листопад 2026	виконано
Подання на рецензування	листопад 2026	виконано

Керівник кваліфікаційної роботи _____ професор О.С. Цехмістренко
підпис *вчене звання, прізвище, ініціали*

Здобувач _____ Н.Ф. Сіленко
підпис *прізвище, ініціали*

Дата отримання завдання «22» 10 2025 р.

АНОТАЦІЯ

Сіленко Наталія Федорівна

«БІОТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ДОНОРСЬКОЇ ПЛАЗМИ»

Проведено аналіз сучасних біотехнологічних підходів до виробництва препаратів на основі донорської плазми, охарактеризовано її як біологічну сировину та розглянуто основні етапи переробки.

Використано методологічні підходи аналізу, порівняння та узагальнення наукової й нормативної інформації, а також технологічного обґрунтування виробничих стадій, обладнання та контролю якості.

З'ясовано особливості кріофракціонування, етанольного фракціонування, центрифугування, фільтрації, хроматографічного очищення, ультрафільтрації, діафільтрації, вірусної інактивації, стабілізації та асептичного фасування. Визначено основні технологічні параметри, що впливають на ефективність процесу та якість готових препаратів.

Підтверджено, що одержання безпечної та якісної продукції потребує поєднання методів фракціонування, очищення, концентрування, стабілізації та багаторівневого контролю. Обґрунтовано апаратурно-технологічну схему виробництва.

Зроблено висновок, що ефективність виробництва препаратів на основі донорської плазми визначається якістю сировини, дотриманням технологічних параметрів, раціональним вибором обладнання та належним контролем якості.

Одержані результати можуть бути використані для технологічного обґрунтування виробництва препаратів плазмового походження та вдосконалення організації окремих виробничих операцій.

Кваліфікаційна робота магістра містить 57 сторінок, 5 таблиць, 1 рисунок, список використаних джерел із 29 найменувань.

Ключові слова: донорська плазма, біотехнологія, фракціонування, хроматографія, ультрафільтрація, діафільтрація, вірусна безпека, стабілізація, контроль якості.

ANNOTATION

Silenko Nataliia

"BIOTECHNOLOGICAL JUSTIFICATION OF PRODUCTION OF DRUGS BASED ON DONOR PLASMA"

An analysis of modern biotechnological approaches to the production of preparations based on donor plasma was carried out, it was characterized as a biological raw material, and the main stages of processing were considered.

Methodological approaches of analysis, comparison and generalization of scientific and regulatory information, as well as technological substantiation of production stages, equipment and quality control are used.

The features of cryofractionation, ethanol fractionation, centrifugation, filtration, chromatographic purification, ultrafiltration, diafiltration, viral inactivation, stabilization, and aseptic packaging have been clarified. The main technological parameters affecting the efficiency of the process and the quality of the finished drugs are defined.

It has been confirmed that obtaining safe and high-quality products requires a combination of methods of fractionation, purification, concentration, stabilization and multi-level control. The hardware and technological scheme of production is substantiated.

It was concluded that the efficiency of production of drugs based on donor plasma is determined by the quality of raw materials, compliance with technological parameters, rational choice of equipment and proper quality control.

The obtained results can be used for the technological substantiation of the production of preparations of plasma origin and improvement of the organization of individual production operations.

The master's qualification thesis contains 57 pages, 5 tables, 1 figure, a list of used sources from 29 names.

Key words: donor plasma, biotechnology, fractionation, chromatography, ultrafiltration, diafiltration, viral safety, stabilization, quality control.

6

ВІДГУК КЕРІВНИКА

на кваліфікаційну роботу здобувача 2 курсу спеціальності

Сіленко Наталії Федорівни
прізвище, ім'я, по батькові

на тему **«БІОТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ДОНОРСЬКОЇ ПЛАЗМИ»**

Оцінка окремих складових кваліфікаційної роботи:

1. **Оформлення роботи** (не більше 10 балів) 10

2. **Своєчасність подання окремих елементів роботи керівнику** (кожний своєчасно поданий елемент дає по 5 балів) 20

3. **Теоретичні та аналітичні аспекти роботи** (не більше 25 балів) 20

4. **Практичні аспекти роботи** (не більше 20 балів) 20

5. **Оцінка попереднього захисту** (не більше 25 балів) 20

Додаткові думки та загальний висновок керівника робота відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт ОР магістр а її автор Сіленко Наталія Федорівна заслуговує присвоєння ОС магістр за спеціальністю G21 Біотехнології та біоінженерія

Загальна оцінка *(не більше 100 балів)* 90 б

Керівник кваліфікаційної роботи
[підпис] професор Чекмістренко О.С.
підпис *вчене звання, прізвище, ініціали*

10 листопада 2021 р.

7

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу здобувача 2 курсу спеціальності
G21 «Біотехнології та біоінженерія»
Сіленко Наталії Федорівни

Тема **«БІОТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ДОНОРСЬКОЇ ПЛАЗМИ»**

Кваліфікаційну роботу виконано на кафедрі хімії, біохімії та біотехнології
під керівництвом
професора Ужмістренко Оксани Сергіївни

Обсяг роботи 57 с. Робота містить 5 таблиць, 1 рисунків.
Список літератури включає 29 першоджерел.
Тема роботи є
актуальною, чітко визначеною
актуальною, не актуальною, чітко визначеною, не чітко визначеною

Зміст роботи тему розкриває
повністю
повністю, не повністю, мету не розкриває

Роботу оформлено відповідно до вимог
відповідно до вимог, з порушенням вимог

Висновки і пропозиції обґрунтовані, відповідають поставленим завданням
Обґрунтовані/необґрунтовані, відповідають/не відповідають поставленим завданням

Найбільш вагомим результатом роботи є
вказати ключові аспекти
аналіз сучасних біотехнологічних підходів до виробництва препаратів на основі донорської плазми, охарактеризовано її як біологічну сировину, розглянуто основні етапи переробки

Зауваження та побажання:
Наявні окремі стилістичні неточності, які не впливають на загальну цінність роботи

Висновок
Кваліфікаційна робота відповідає вимогам та заслуговує на позитивну оцінку
відповідає/не відповідає вимогам, заслуговує оцінки відмінно, добре, задовільно

Рецензент
[signature] / Бітюцький В.С. / професор
підпис, вчене звання, прізвище, ім'я, по батькові

19 листопада 2026 р.

ВСТУП

Сучасний розвиток біотехнології та фармацевтичного виробництва значною мірою пов’язаний із використанням біологічної сировини для одержання лікарських препаратів із високою специфічністю дії. Одним із найбільш цінних джерел біологічно активних речовин є донорська плазма крові людини, що являє собою складну багатокомпонентну систему, до складу якої входять білки, ферменти, гормони, електроліти та інші функціонально важливі сполуки. Особливе практичне значення мають білкові компоненти плазми, зокрема альбумін, імуноглобуліни, фактори згортання крові та інші речовини, які після відповідного виділення й очищення використовуються у складі лікарських препаратів.

Виробництво препаратів на основі донорської плазми належить до технологічно складних напрямів біофармацевтичної промисловості. Це пов’язано насамперед із природним походженням вихідної сировини, варіабельністю її складу та необхідністю максимального збереження біологічної активності цільових білків. Якість готових препаратів залежить не лише від характеристик плазми, але й від умов її заготівлі, первинного тестування, заморожування, транспортування, карантинного зберігання, формування виробничих пулів і подальшої технологічної переробки. Тому забезпечення належної якості продукції потребує контролю на всіх етапах виробничого процесу [2].

Основу промислової переробки донорської плазми становлять процеси фракціонування білкових компонентів із подальшим їх очищенням, концентруванням і стабілізацією. У технологічних схемах можуть застосовуватися центрифугування, осадження білків, фільтрація, мембранне розділення та інші способи виділення цільових фракцій. Ефективність цих процесів залежить від низки технологічних параметрів, серед яких температура, pH, концентрація реагентів, тривалість окремих операцій, характеристики мембранних систем та умови зберігання проміжних продуктів. Навіть незначні відхилення від заданих режимів можуть впливати

на вихід цільового компонента, його чистоту, стабільність і біологічну активність.

Особливої уваги при виробництві препаратів із донорської плазми потребує питання безпечності. Біологічне походження сировини зумовлює необхідність застосування багаторівневої системи контролю, спрямованої на мінімізацію ризику передачі інфекційних агентів. Така система включає відбір донорів, лабораторний контроль донацій, карантинізацію плазми, простежуваність сировини, формування виробничих пулів та використання технологічних стадій, здатних забезпечувати видалення або інактивацію потенційно небезпечних агентів. У результаті безпечність готового препарату формується не на окремому завершальному етапі, а є наслідком належного функціонування всієї виробничої системи.

Не менш важливою складовою технології є контроль якості проміжної та готової продукції. Для препаратів білкової природи він повинен охоплювати визначення ідентичності, чистоти, концентрації цільового білка, його біологічної активності, стабільності та відповідності встановленим вимогам безпечності. Для цього використовують комплекс фізико-хімічних, біохімічних, імунологічних, мікробіологічних та інших аналітичних методів. Значну роль також відіграє валідація технологічних процесів і методик контролю, яка дозволяє підтвердити відтворюваність виробництва та надійність отриманих результатів [3].

Актуальність дослідження біотехнологічних аспектів виробництва препаратів на основі донорської плазми визначається необхідністю раціонального використання цінної біологічної сировини та одночасного забезпечення стабільно високої якості готової продукції. Багатостадійність технологічного процесу створює значну кількість факторів, здатних впливати на властивості цільових білків і ефективність їх виділення. У зв’язку з цим важливого значення набуває аналіз існуючих технологічних підходів, визначення найбільш критичних етапів виробництва та пошук напрямів їх удосконалення.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Донорська плазма як біологічна сировина для виробництва лікарських препаратів

Донорська плазма крові людини є важливою біологічною сировиною для виробництва лікарських препаратів білкової природи. Її цінність визначається складним компонентним складом і наявністю функціонально активних білків, серед яких найбільше технологічне значення мають альбумін, імуноглобуліни, фактори згортання крові, фібриноген, антитромбін, α1-антитрипсин та інші біологічно активні сполуки. Після виділення, очищення, концентрування і стабілізації ці компоненти використовують для отримання препаратів різного клінічного призначення.

Плазма є рідкою частиною крові, до складу якої входять вода, білки, електроліти, ліпіди, вуглеводи, гормони, метаболіти та інші речовини. Найбільшу цінність для фармацевтичного виробництва становлять саме білкові компоненти, що виконують транспортні, імунологічні, регуляторні та гемостатичні функції. Важливою перевагою плазми як сировини є можливість послідовного отримання з одного виробничого пулу декількох терапевтично цінних продуктів.

Одним із основних білків плазми є альбумін, який підтримує колоїдно-осмотичний тиск крові та бере участь у транспорті різних речовин. Імуноглобуліни забезпечують гуморальну імунну відповідь і використовуються для виробництва препаратів імуноглобуліну. Значну цінність мають також фактори згортання крові, необхідні для підтримання гемостазу. Сукупність цих компонентів визначає високу фармацевтичну цінність донорської плазми [9].

Плазму для промислового фракціонування отримують переважно двома шляхами: шляхом відокремлення плазми від цільної донорської крові або методом плазмаферезу. Обидва способи дозволяють отримувати сировину, придатну для подальшої переробки, однак її якість безпосередньо

залежить від правильності проведення донації, лабораторного контролю та дотримання умов зберігання [11].

ВООЗ розглядає плазму для фракціонування як спеціалізований вихідний матеріал для промислового виробництва лікарських препаратів. Тому якість майбутнього продукту значною мірою формується ще до початку технологічної переробки – на етапах відбору донорів, заготівлі, лабораторного тестування, заморожування, транспортування та зберігання сировини [10].

Важливою особливістю донорської плазми є її природна біологічна мінливість. Вміст окремих білків може відрізнятися залежно від фізіологічних особливостей донора, віку, харчування, стану водного балансу та частоти донацій. У зв'язку з цим виробничий процес повинен бути стандартизований таким чином, щоб коливання складу вихідної сировини не призводили до істотних відмінностей у якості готового препарату.

Одним із ключових елементів системи безпеки є відбір донорів і лабораторне тестування кожної донації. Перед використанням плазми оцінюють стан здоров'я донора, наявність факторів ризику та результати лабораторних досліджень. Такий підхід доповнюється епідеміологічним моніторингом, документуванням та простежуваністю сировини на всіх етапах її руху.

Після заготівлі важливого значення набуває своєчасне заморожування плазми. Воно дає змогу уповільнити небажані біохімічні зміни та зберегти активність лабільних білкових компонентів. Особливо чутливими до порушення температурного режиму є окремі фактори згортання крові. Тому швидкість заморожування, температура і тривалість зберігання безпосередньо впливають на технологічну придатність плазми [13].

Для промислової переробки окремі одиниці плазми об'єднують у виробничі пули. Такий підхід забезпечує необхідний обсяг сировини та частково вирівнює природні коливання її білкового складу. Водночас формування великих пулів підвищує вимоги до контролю кожної донації,

оскільки якість однієї одиниці плазми може впливати на весь виробничий обсяг.

Обов’язковою умовою є повна простежуваність сировини – від моменту донації до включення плазми у виробничий пул і подальшого використання. Це дозволяє встановити походження кожної одиниці плазми та її зв’язок із конкретною серією готового препарату. Такий підхід є важливою складовою системи забезпечення якості та біологічної безпеки.

Донорська плазма потенційно може містити інфекційні агенти, тому її безпечність забезпечується багаторівнево. Система включає ретельний відбір донорів, лабораторний скринінг донацій, контроль виробничих пулів, дотримання санітарних вимог і подальше застосування технологічних стадій вірусної інактивації або видалення [14].

Якість вихідної плазми безпосередньо впливає на ефективність подальшого фракціонування. Порушення умов зберігання, повторне заморожування та розморожування або денатурація білків можуть знижувати вихід цільових компонентів і ускладнювати їх очищення. Тому характеристики плазми слід розглядати як один із ключових факторів стабільності всієї технологічної схеми [1, 5].

Отже, донорська плазма є цінною та складною біологічною сировиною, придатність якої до фармацевтичного виробництва визначається білковим складом, безпечністю та правильністю поводження на всіх етапах — від донації до формування виробничого пулу. Належна якість плазми є необхідною передумовою ефективного фракціонування та отримання препаратів із заданими показниками чистоти, стабільності й біологічної активності.

1.2 Класифікація, склад та біологічні властивості препаратів на основі донорської плазми

Препарати, отримані з донорської плазми, належать до біологічних лікарських засобів, діючими речовинами яких є природні білкові компоненти

крові людини. До основних груп відносять альбумін, імуноглобуліни, фактори згортання крові, природні антикоагулянти, інгібітори протеаз та інші специфічні білки. Їх класифікація ґрунтується переважно на функціональних властивостях основного білкового компонента та терапевтичному призначенні. Такий поділ має також технологічне значення, оскільки різні білки відрізняються за молекулярною масою, розчинністю, стабільністю та чутливістю до умов обробки [4, 7].

Однією з основних груп є препарати альбуміну людини. Альбумін виконує важливу роль у підтриманні колоїдно-осмотичного тиску крові та бере участь у транспорті жирних кислот, білірубіну, гормонів, іонів металів і лікарських речовин. Промислові препарати альбуміну являють собою високоочищені білкові розчини, які використовують у клінічній практиці при станах, що супроводжуються порушенням об’єму циркулюючої крові або білкового складу плазми.

Важливе місце займають імуноглобуліни [8]. Основним компонентом більшості таких препаратів є імуноглобулін класу G, що забезпечує гуморальну імунну відповідь. Залежно від способу застосування випускають препарати для внутрішньовенного, підшкірного та внутрішньом’язового введення. Окремо виробляють специфічні імуноглобуліни з підвищеним вмістом антитіл до певних антигенів. Їх дія пов’язана як із нейтралізацією чужорідних агентів, так і з регуляцією окремих механізмів імунної відповіді.

Окрему групу становлять препарати факторів згортання крові. До них належать фактор VIII, фактор IX, фактор фон Віллебранда, фібриноген, фактор XIII та протромбіновий комплекс. Їх біологічна функція полягає у забезпеченні нормального перебігу гемостазу, тому такі препарати застосовують переважно для замісної терапії при спадкових або набутих дефіцитах відповідних факторів. До цієї групи також відносять фібринові герметики, які сприяють локальному формуванню фібринового згустка.

До плазмових препаратів належать і природні антикоагулянти, зокрема антитромбін. Він пригнічує активність тромбіну та інших активованих

факторів згортання, підтримуючи фізіологічну рівновагу між коагуляційними та антикоагуляційними процесами.

Ще одну групу становлять інгібітори протеаз, зокрема α1-антитрипсин. Його основна функція полягає у захисті тканин від надмірної протеолітичної активності ферментів. До специфічних плазмових компонентів належить також С1-інгібітор, який бере участь у регуляції системи комплементу та інших протеолітичних каскадів.

З біотехнологічної точки зору важливе значення має різниця у концентрації окремих білків у плазмі. Альбумін та імуноглобуліни належать до відносно високоабундантних компонентів, тоді як фактори згортання, антитромбін, α1-антитрипсин та інші спеціалізовані білки містяться у значно менших кількостях [19]. Це визначає необхідність застосування різних технологічних схем: для основних білкових фракцій можуть використовуватися послідовні етапи фракціонування, а для мінорних компонентів – більш селективні методи очищення, зокрема хроматографічні.

Важливою властивістю плазмових препаратів є необхідність збереження природної просторової структури та функціональної активності білків. Денатурація, агрегація, протеоліз або окиснення можуть знижувати ефективність препарату та змінювати його властивості. Особливо чутливими до технологічних впливів є імуноглобуліни та окремі фактори згортання крові, тому під час виробництва необхідно контролювати температуру, pH, механічне навантаження та тривалість технологічних операцій [16, 23].

Склад готового препарату визначається не лише активним білковим компонентом. До лікарської форми можуть входити буферні речовини, стабілізатори, електроліти та інші допоміжні компоненти, які підтримують необхідний pH, осмолярність та стабільність білкової молекули. Залежно від властивостей продукту препарати випускають у вигляді готових розчинів або ліофілізованих форм.

Для всіх лікарських засобів плазмового походження особливого значення набуває біологічна безпечність. Природне походження активних

речовин потребує поєднання ефективного очищення з технологічними стадіями, спрямованими на інактивацію або видалення потенційних інфекційних агентів. Тому контроль сировини, валідація процесу, забезпечення стабільності та вірусної безпеки розглядаються як взаємопов'язані елементи виробництва [18, 28].

Отже, препарати на основі донорської плазми є різноманітною групою біологічних лікарських засобів, до якої належать альбумін, імуноглобуліни, фактори згортання, природні антикоагулянти та інгібітори протеаз [24, 27]. Відмінності у концентрації, фізико-хімічних властивостях і стабільності окремих білків визначають необхідність застосування різних методів їх виділення та очищення. Основним завданням технологічної переробки є одержання препаратів із високим ступенем чистоти, збереженою біологічною активністю, стабільністю та належним рівнем безпечності.

1.3 Сучасні біотехнологічні підходи до фракціонування, виділення та очищення білкових компонентів плазми

Промислова переробка донорської плазми є багатостадійним біотехнологічним процесом, спрямованим на розділення складної білкової суміші та одержання терапевтично цінних компонентів. Основне завдання полягає не лише у виділенні цільового білка, а й у збереженні його структури, біологічної активності та стабільності. Тому процеси фракціонування й очищення здійснюють за контрольованих значень температури, pH, іонної сили та концентрації реагентів.

Розділення білків плазми базується на відмінностях їх фізико-хімічних властивостей, зокрема молекулярної маси, заряду, розчинності, ізоелектричної точки та здатності взаємодіяти із сорбентами. Використання цих характеристик дозволяє послідовно отримувати окремі білкові фракції та здійснювати їх подальше очищення.

Одним із класичних методів великомасштабного поділу плазмових білків є холодове етанольне фракціонування. Його принцип ґрунтується на

зміні розчинності білків під впливом етанолу за певних значень температури, pH та іонної сили. Послідовна зміна цих параметрів дозволяє вибірково переводити окремі групи білків в осад, залишаючи інші у розчині. Низька температура зменшує ризик денатурації, а контроль pH підвищує селективність осадження.

Перевагою етанольного фракціонування є можливість переробляти великі об'єми плазми та отримувати декілька білкових фракцій. Водночас цей метод не забезпечує повної селективності, тому сучасні технологічні схеми доповнюють центрифугуванням, фільтрацією, хроматографією та мембранними методами [29].

Для відокремлення білкового осаду від рідкої фази застосовують центрифугування і фільтрацію. Центрифугування забезпечує швидке розділення фаз під дією відцентрової сили, тоді як фільтрація використовується для видалення частинок, агрегатів та освітлення білкових розчинів. На цих етапах важливо запобігати надмірному механічному та температурному впливу, що може негативно позначитися на стабільності білків.

Важливе місце в сучасних технологіях займає хроматографічне очищення. Залежно від властивостей цільового білка застосовують іонообмінну, афінну, гідрофобну та гель-фільтраційну хроматографію. Іонообмінна хроматографія базується на відмінностях заряду білкових молекул і дозволяє керувати їх зв'язуванням та елююванням шляхом зміни pH або іонної сили.

Афінна хроматографія характеризується високою вибірковістю завдяки специфічній взаємодії білка з іммобілізованим лігандом. Гідрофобна хроматографія використовує відмінності у взаємодії неполярних ділянок білків із сорбентом, а гель-фільтрація забезпечує розділення молекул переважно за розміром. Комбінація цих підходів дозволяє досягати високого ступеня очищення навіть для білків, що містяться у плазмі в невеликих концентраціях.

Значне місце у виробництві посідають мембранні технології, передусім ультрафільтрація та діафільтрація. Ультрафільтрація застосовується для концентрування білкових розчинів, тоді як діафільтрація дозволяє видаляти низькомолекулярні домішки та змінювати склад буферного середовища. Їх поєднання дає можливість одночасно концентрувати цільовий білок і підготувати його до наступної технологічної стадії.

Перевагами мембранних методів є відносно м’які умови обробки, відсутність необхідності у високих температурах та можливість масштабування. Ефективність процесу залежить від властивостей мембрани, тиску, швидкості потоку, температури і ступеня концентрування, тому ці параметри потребують постійного контролю.

Окреме значення має нанофільтрація, яка використовується як додатковий метод очищення та вірусного видалення. Мембрани з контрольованим розміром пор здатні затримувати вірусні частинки, пропускаючи молекули цільового білка. У сучасних схемах нанофільтрацію поєднують з іншими методами забезпечення біологічної безпеки.

Виробництво плазмових препаратів включає також спеціальні етапи вірусної інактивації або видалення. До них належать сольвент-детергентна обробка, теплова інактивація, інкубування за низького pH та нанофільтрація. Найбільш надійним є багаторівневий підхід, за якого окремі методи мають різні механізми дії та взаємодоповнюють один одного [26].

Важливим напрямом сучасного виробництва є контроль критичних параметрів технологічного процесу. Під час етанольного фракціонування контролюють температуру, pH і концентрацію етанолу; для хроматографічних операцій – pH, провідність, швидкість потоку та навантаження на колонку; для мембранних процесів – тиск, температуру, швидкість потоку та ступінь концентрування.

Таким чином, сучасні біотехнологічні підходи до переробки донорської плазми базуються на поєднанні класичного фракціонування з хроматографічними та мембранними методами очищення. Така комбінована

схема дозволяє підвищити селективність виділення білків, зменшити технологічні втрати та забезпечити належний рівень чистоти, стабільності й біологічної безпеки готових препаратів.

1.4 Методи концентрування, стабілізації та забезпечення вірусної і мікробіологічної безпеки плазмових препаратів

Після виділення та очищення білкових компонентів донорської плазми важливими етапами технологічного процесу є їх концентрування, стабілізація та забезпечення біологічної безпеки. Для білкових препаратів ці операції мають особливе значення, оскільки цільові молекули є чутливими до змін температури, pH, механічного навантаження, окиснення та тривалого зберігання [25].

Одним із основних способів концентрування є ультрафільтрація. Вона базується на використанні напівпроникних мембран, які утримують білкові молекули, тоді як вода та низькомолекулярні речовини переходять у пермеат. Перевагою методу є можливість концентрування термочутливих білків без застосування високих температур. Ефективність процесу залежить від характеристик мембрани, трансмембранного тиску, температури та швидкості потоку.

Ультрафільтрацію часто поєднують із діафільтрацією, яка дозволяє змінювати буферне середовище та видаляти солі, залишковий етанол і низькомолекулярні домішки. Таким чином, мембранні процеси забезпечують одночасно концентрування цільового білка та підготовку його до наступних стадій виробництва.

Важливим завданням є стабілізація білкових молекул. У процесі виробництва та зберігання вони можуть піддаватися денатурації, агрегації, окисненню або фрагментації. Для зниження ризику таких змін до складу препарату вводять буферні системи, стабілізатори та інші допоміжні компоненти, які підтримують необхідний pH, осмолярність і просторову структуру білка.

Для окремих препаратів застосовують ліофілізацію, що передбачає заморожування продукту та видалення води шляхом сублімації у вакуумі. Зниження вмісту вологи сприяє підвищенню стабільності препарату під час зберігання. Водночас режими заморожування та сушіння повинні бути оптимізовані, щоб не спричиняти незворотних змін структури білка.

Особливе значення у виробництві плазмових препаратів має вірусна безпека. Вона забезпечується багаторівневою системою, що включає відбір донорів, лабораторний контроль плазми, перевірку виробничих пулів та застосування валідованих методів інактивації або видалення вірусів. Найбільш надійним є поєднання декількох технологічних бар'єрів із різними механізмами дії.

Одним із поширених методів є сольвент-детергентна обробка, яка руйнує ліпідну оболонку вірусних частинок і є ефективною щодо багатьох оболонкових вірусів. Для окремих препаратів застосовують також термічну інактивацію. Зокрема, для альбуміну може використовуватися пастеризація у водному розчині при 60 °C протягом 10 годин за умов, що забезпечують збереження стабільності білка.

Додатково можуть застосовуватися інкубування за низького значення pH та нанофільтрація. Нанофільтрація забезпечує фізичне видалення вірусних частинок за допомогою мембран із контрольованим розміром пор. Її ефективність залежить від характеристик мембрани, властивостей білкового розчину та режиму фільтрації [20].

Поряд із вірусною безпекою важливим є мікробіологічний контроль. Оскільки значна частина плазмових препаратів призначена для парентерального введення, необхідно мінімізувати ризик мікробної контамінації на всіх стадіях виробництва. Контролю підлягають виробничі приміщення, обладнання, повітря, персонал, проміжні продукти та готовий лікарський засіб [17].

На завершальному етапі застосовують стерилізуючу фільтрацію, після якої препарат фасують в асептичних умовах. Ефективність цих операцій

залежить від належної підготовки обладнання, стерильності первинного паковання та дотримання установлених вимог до чистоти виробничого середовища.

Таким чином, концентрування, стабілізація та забезпечення вірусної й мікробіологічної безпеки є взаємопов'язаними етапами формування якості плазмових препаратів. Мембранні методи дозволяють отримати необхідну концентрацію і склад білкового розчину, стабілізація та ліофілізація сприяють збереженню його властивостей, а поєднання методів вірусної інактивації, нанофільтрації, стерилізуючої фільтрації та асептичного фасування забезпечує належний рівень безпеки готового препарату.

1.5 Нормативні вимоги та перспективні напрями удосконалення виробництва препаратів із донорської плазми

Виробництво лікарських препаратів на основі донорської плазми належить до сфер із підвищеними вимогами до якості, безпечності та простежуваності. Це пов'язано з біологічним походженням сировини, багатостадійністю технологічного процесу та необхідністю мінімізувати ризики мікробного і вірусного забруднення. Тому нормативне регулювання охоплює не лише готовий препарат, а весь виробничий ланцюг – від відбору донорів і заготівлі плазми до її фракціонування, очищення, стабілізації, фасування та випуску готової продукції [21].

Одним із базових принципів є дотримання вимог належної виробничої практики – GMP. Їх застосування передбачає документованість технологічних операцій, контроль критичних параметрів, кваліфікацію обладнання, валідацію процесів, санітарний контроль виробничих приміщень і простежуваність усіх серій продукції. Особливе значення має підтвердження того, що технологічний процес є відтворюваним і стабільно забезпечує одержання препарату із заданими характеристиками.

Для плазмових лікарських засобів нормативні вимоги також охоплюють походження та якість вихідної плазми. У європейській практиці

важливу роль відіграє система Plasma Master File, яка містить систематизовану інформацію про джерела плазми, донорів, центри заготівлі, лабораторне тестування, умови зберігання, транспортування та простежуваність. Такий підхід дає можливість стандартизувати інформацію про сировину та забезпечити належний рівень контролю ще до початку промислового фракціонування.

Важливою складовою нормативного забезпечення є контроль вірусної безпеки. ВООЗ та ЕМА рекомендують поєднувати відбір донорів, лабораторне тестування донацій, контроль виробничих пулів та валідовані технологічні стадії видалення або інактивації вірусів. При цьому жоден окремий захід не розглядається як достатній, а надійність системи формується завдяки поєднанню декількох незалежних бар'єрів.

Окремі вимоги стосуються контролю якості готових препаратів. Залежно від типу білкового продукту визначають його ідентичність, чистоту, концентрацію, біологічну активність, стабільність, наявність агрегатів, стерильність та інші показники. Для кожного аналітичного методу повинні бути підтверджені його придатність, точність, відтворюваність і специфічність. Саме тому валідація аналітичних методик є невід'ємною частиною системи забезпечення якості [21, 22].

Перспективи удосконалення виробництва препаратів із донорської плазми пов'язані передусім із підвищенням селективності технологічних процесів. Традиційне етанольне фракціонування залишається важливою основою великомасштабної переробки плазми, однак сучасні технології дедалі більше поєднують його з хроматографічними та мембранними методами. Це дозволяє покращувати ступінь очищення, зменшувати технологічні втрати та ефективніше використовувати окремі білкові фракції.

Перспективним напрямом є також розширення застосування автоматизованого контролю критичних параметрів. Постійний моніторинг температури, pH, тиску, швидкості потоку, концентрації білка та інших показників дає можливість швидше виявляти відхилення й запобігати

погіршенню якості продукції. У подальшому це сприяє переходу від контролю переважно кінцевого продукту до керування якістю безпосередньо в процесі виробництва.

Важливим напрямом оптимізації є максимальне використання білкового потенціалу донорської плазми. Раціональна організація технологічного процесу дозволяє одержувати з одного виробничого пулу декілька лікарських препаратів і зменшувати втрати цінних компонентів. Такий підхід має не лише економічне, а й біотехнологічне значення, оскільки донорська плазма є обмеженим і цінним біологічним ресурсом [6, 12, 15].

Таким чином, сучасне виробництво препаратів із донорської плазми повинно базуватися на поєднанні нормативно регламентованих процедур, валідованих технологічних процесів і сучасних методів контролю якості. Подальше удосконалення цієї сфери доцільно спрямовувати на підвищення селективності очищення, зменшення втрат білкових компонентів, автоматизацію контролю критичних параметрів та більш повне використання вихідної плазми. Саме ці напрями створюють основу для підвищення ефективності виробництва та стабільності якості плазмових лікарських препаратів.

Висновки до розділу 1.

У результаті аналізу наукових і нормативних джерел встановлено, що донорська плазма є цінною біологічною сировиною для виробництва препаратів альбуміну, імуноглобулінів, факторів згортання крові, природних антикоагулянтів та інших біологічно активних білків.

Сучасні технології переробки плазми ґрунтуються на поєднанні етанольного фракціонування, центрифугування, фільтрації, хроматографічних і мембранних методів, що дозволяє підвищити селективність очищення та зменшити втрати цільових компонентів. Важливою умовою є збереження нативної структури, біологічної активності та стабільності білків.

Безпечність плазмових препаратів забезпечується багаторівневою системою, що включає контроль вихідної сировини, лабораторне тестування, валідовані стадії вірусної інактивації або видалення, стерилізуючу фільтрацію та асептичне фасування.

Перспективними напрямами удосконалення виробництва є оптимізація хроматографічних і мембранних процесів, автоматизація контролю критичних параметрів, зменшення технологічних втрат та більш повне використання білкового потенціалу донорської плазми.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИКА ВИКОНАННЯ РОБОТИ

2.1. Матеріали та об’єкт дослідження

Об’єктом дослідження є біотехнологічний процес одержання лікарських препаратів на основі донорської плазми крові людини, що включає підготовку сировини, формування виробничих пулів, фракціонування білків, їх очищення, концентрування, стабілізацію, забезпечення вірусної безпеки, стерилізуючу фільтрацію та асептичне фасування.

Основною сировиною є донорська плазма, придатна для промислового фракціонування. До її складу входять альбумін, імуноглобуліни, фактори згортання крові, транспортні та регуляторні білки, електроліти та інші компоненти. Якість вихідної плазми визначає ефективність технологічного процесу, вихід цільових білкових фракцій та безпечність готових препаратів.

Матеріалами дослідження слугували нормативно-технічні документи, технологічні регламенти, наукові публікації та методичні матеріали, що характеризують сучасні технології переробки донорської плазми.

Предметом дослідження були технологічні параметри основних стадій виробництва, методи виділення та очищення білкових компонентів, способи контролю якості та можливі напрями удосконалення технологічного процесу.

2.2. Методи аналізу технологічного процесу та контролю якості

Для виконання роботи застосовували аналітичні, порівняльні, розрахункові та узагальнювальні методи. На першому етапі проводили аналіз наукової та нормативної інформації щодо властивостей донорської плазми, вимог до її заготівлі, зберігання та використання у виробництві лікарських препаратів.

Під час аналізу технологічного процесу розглядали основні виробничі операції: формування пулів, фракціонування, очищення, концентрування, стабілізацію, стерилізуючу фільтрацію та асептичне фасування. Для кожної стадії оцінювали її технологічне призначення, основні параметри, тип

обладнання та чинники, що можуть впливати на вихід і якість цільового продукту.

Особливу увагу приділяли температурі, pH, концентрації білка, тривалості оброблення, параметрам центрифугування і фільтрації, трансмембранному тиску та ступеню концентрування. Аналіз цих показників дозволяв визначити критичні точки технологічного процесу.

Для оцінювання системи контролю якості враховували показники вихідної сировини, проміжних фракцій і готових препаратів. Для плазми оцінювали відповідність установленим вимогам та результати лабораторного контролю, для проміжних продуктів – вміст цільового білка, ступінь очищення, pH, концентрацію та наявність домішок, а для готових препаратів – ідентичність, активність, чистоту, стерильність, ендотоксини та стабільність.

Порівняльний метод використовували для зіставлення окремих підходів до очищення, концентрування та стабілізації білків за критеріями селективності, технологічної ефективності та збереження біологічної активності.

Розрахунковий метод застосовували під час підбору технологічного обладнання та визначення його необхідної продуктивності. При цьому враховували функціональне призначення, робочий об’єм, продуктивність, можливість роботи в асептичних умовах та придатність до санітарного оброблення.

На завершальному етапі проводили систематизацію результатів та визначали операції, що найбільшою мірою впливають на якість і вихід готової продукції. Це дозволило сформувати пропозиції щодо удосконалення технологічного процесу, зниження втрат білкових компонентів і посилення контролю критичних параметрів.

РОЗДІЛ 3.
ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1. Вимоги до сировини та матеріалів для виробництва препаратів на основі донорської плазми

Виробництво лікарських препаратів на основі донорської плазми належить до складних біотехнологічних процесів, ефективність та безпечність яких значною мірою визначаються якістю вихідної біологічної сировини. На відміну від синтетичних фармацевтичних субстанцій, плазма крові характеризується природною варіабельністю складу, залежить від фізіологічного стану донора, умов заготівлі, транспортування і зберігання та потенційно може бути джерелом біологічних ризиків. Тому до її заготівлі, випробування, простежуваності та допуску до промислової переробки висувають особливо жорсткі вимоги.

Відповідно до законодавства України плазма для фракціонування являє собою плазму крові, яка використовується як сировина для промислового виробництва препаратів крові та повинна відповідати встановленим вимогам щодо якості та безпеки. Для забезпечення належного рівня безпечності на всіх етапах – від відбору донора до формування виробничого пулу – повинна забезпечуватися простежуваність кожної донації. Такий підхід дає змогу відстежити походження окремої одиниці плазми, результати її лабораторного контролю, умови зберігання та подальше використання у виробничому процесі [2].

3.1.1. Характеристика донорської плазми як основної біологічної сировини

Основною сировиною для виробництва препаратів плазми є плазма крові людини, отримана шляхом відокремлення клітинних елементів із цільної крові або безпосередньо під час плазмаферезу. Відповідно до рекомендацій ЕМА, плазма, призначена для фракціонування, може бути отримана як із цільної крові, так і методом аферезу та повинна відповідати вимогам Європейської фармакопеї щодо Human Plasma for Fractionation.

Донорська плазма є складною колоїдною біологічною системою, що містить воду, білки, електроліти, вуглеводи, ліпіди, метаболіти та інші біологічно активні речовини. Найважливішими з технологічного погляду компонентами є альбумін, імуноглобуліни, фактори згортання крові, інгібітори протеаз та інші функціонально активні білки. Саме їх виділення, очищення та стабілізація є основною метою промислового фракціонування плазми [4, 8].

Сировина для промислової переробки повинна мати належні фізико-хімічні характеристики, не містити видимих сторонніх включень, ознак вираженого гемолізу або інших змін, здатних негативно вплинути на подальше фракціонування. Особливе значення має збереження нативної структури та функціональної активності білків, оскільки порушення температурного режиму, багаторазове заморожування і розморожування або тривале перебування плазми за несприятливих умов можуть спричинити денатурацію, агрегацію та зниження виходу цільових білкових фракцій.

В Україні до плазми для фракціонування належать, зокрема, свіжозаморожена плазма, заготовлена методом аферезу та призначена для фракціонування, а також окремі категорії свіжозамороженої плазми, отриманої з цільної крові, і плазми, збідненої на кріопреципітат. Чинні нормативні акти передбачають окремий порядок її використання у виробництві препаратів крові.

Важливим критерієм придатності плазми є відповідність донорів установленим вимогам. Відбір донорів передбачає оцінювання стану їх здоров’я, виявлення чинників ризику трансмісивних інфекцій, аналіз анамнезу та проведення передбачених лабораторних досліджень. WHO підкреслює, що система забезпечення якості плазми для фракціонування повинна охоплювати відбір донорів, процедуру заготівлі, лабораторне тестування, маркування, зберігання, транспортування та документальну простежуваність.

3.1.2. Вимоги до заготівлі, транспортування, карантинного зберігання та допуску плазми до виробництва

Заготівля донорської плазми повинна здійснюватися у спеціалізованих закладах або центрах, які функціонують у межах системи якості та використовують валідовані процедури, обладнання та витратні матеріали. WHO розглядає відбір донорів, заготівлю крові або плазми і первинну обробку донації як початкові етапи виробництва плазмових препаратів, тому на цих стадіях мають виконуватися принципи належної виробничої практики та належного забезпечення якості.

Для заготівлі застосовують стерильні одноразові системи та контейнери, призначені для контакту з кров'ю та її компонентами. Матеріал контейнерів не повинен вступати у взаємодію з компонентами плазми або спричиняти зміни її властивостей. На кожну одиницю плазми повинна наноситися ідентифікаційна інформація, яка забезпечує однозначний зв'язок між донором, донацією, результатами лабораторного контролю та подальшим використанням сировини.

Однією з ключових операцій є своєчасне заморожування плазми після її заготівлі. Швидкість і температура заморожування впливають на стабільність лабільних білків, передусім факторів згортання крові. Після заморожування необхідно підтримувати контрольований температурний режим упродовж усього періоду зберігання й транспортування. Відхилення температури мають документуватися та оцінюватися щодо можливого впливу на якість сировини.

Транспортування плазми здійснюють за умов, які унеможливлюють її неконтрольоване розморожування та пошкодження контейнерів. Транспортні системи повинні забезпечувати підтримання необхідного температурного режиму, захист від механічного впливу та можливість контролю температури. WHO окремо відносить умови заморожування, зберігання та транспортування до обов'язкових елементів системи якості плазми для фракціонування [15].

Важливим елементом системи безпеки є карантинне зберігання плазми. У нормативній базі України карантинізація визначається як зберігання плазми із забороною її використання протягом установленого періоду. Метою цього етапу є мінімізація ризику використання потенційно інфікованої сировини та забезпечення можливості повторної оцінки інформації щодо донора [3].

До промислової переробки допускають лише плазму, щодо якої підтверджені належні умови заготівлі, лабораторного тестування, зберігання, маркування і транспортування. У разі виявлення невідповідності, пошкодження контейнера, порушення температурного режиму або отримання інформації про можливий інфекційний ризик відповідна одиниця повинна бути ідентифікована та вилучена з подальшого виробничого використання.

Особливе значення має система повідомлень після донації. Якщо після заготівлі плазми з’являється інформація, яка може свідчити про інфекційний ризик або іншу невідповідність, вона повинна оперативно передаватися між суб’єктом системи крові та підприємством-фракціонатором. WHO розглядає такий механізм як один із ключових інструментів зниження ризику потрапляння небезпечної донації до виробничого пулу.

Таблиця 3.1 – **Основні вимоги до донорської плазми як сировини для фракціонування**

Показник, етап	Основні вимоги	Технологічне значення
Походження плазми	Плазма може бути отримана з цільної крові або методом плазмаферезу та призначатися для подальшого промислового фракціонування	Визначає особливості заготівлі, первинної обробки та подальшого використання сировини
Відбір донорів	Донори повинні проходити оцінювання придатності до донації, медичний скринінг та контроль факторів ризику трансмісивних інфекцій	Зменшує ризик потрапляння потенційно небезпечної сировини до виробничого пулу
Ідентифікація та простежуваність	Кожна одиниця плазми повинна мати унікальну	Дає можливість встановити походження плазми,

	ідентифікацію та бути простежуваною від донора до виробничого пулу	результати контролю та вилучити конкретну донацію у разі виявлення невідповідності
Лабораторний контроль	Плазма повинна пройти передбачене нормативними вимогами тестування на маркери інфекцій, що можуть передаватися через кров	Один із ключових елементів системи вірусної безпеки препаратів плазми
Стан контейнера	Контейнер має бути герметичним, неушкодженим, належним чином промаркованим і придатним для зберігання плазми	Запобігає мікробній контамінації, втраті матеріалу та помилкам ідентифікації
Заморожування	Плазму необхідно заморожувати якомога швидше; для збереження лабільних факторів WHO рекомендує заморожування в межах 24 год після заготівлі або процедури аферезу	Швидке заморожування сприяє збереженню активності лабільних білків, особливо факторів згортання крові
Температура зберігання	Для плазми, призначеної для фракціонування, WHO рекомендує підтримувати температуру – 20 °C або нижче	Стабільний низькотемпературний режим зменшує деградацію білків та забезпечує відтворюваність подальшого фракціонування
Стабільність температурного режиму	Температурні коливання під час зберігання необхідно мінімізувати; умови зберігання мають бути валідованими	Значні температурні коливання можуть негативно впливати на білкові компоненти та подальший процес кріофракціонування
Транспортування	Умови транспортування повинні забезпечувати відповідний температурний режим; час, температура та транспортні процедури мають контролюватися і бути валідованими	Запобігає частковому або повному розморожуванню плазми та зміні її властивостей

Карантин / inventory hold	Підприємство повинно мати встановлену та обґрунтовану процедуру карантинного або інвентарного утримання плазми до її допуску	Дозволяє завершити перевірку документації та інформації про безпечність до використання сировини
Допуск до виробництва	До фракціонування допускається лише плазма, що відповідає встановленим специфікаціям та має підтверджений статус придатності	Перешкоджає включенню невідповідних одиниць до виробничого пулу
Формування виробничого пулу	Перед пулюванням повинні бути перевірені ідентифікація, документація, походження та статус кожної одиниці плазми	Якість великого пулу безпосередньо залежить від якості кожної включеної одиниці
Документування	Необхідно документувати дані щодо заготівлі, тестування, зберігання, транспортування, центрів заготівлі та формування пулу	Забезпечує систему контролю якості, аудит та повну простежуваність сировини

Наведені вимоги свідчать, що якість плазми для фракціонування формується ще до початку безпосередньо технологічного процесу одержання білкових препаратів. Найбільш критичними є належний відбір донорів, лабораторний контроль кожної донації, швидке заморожування, стабільність низькотемпературного зберігання та забезпечення повної простежуваності сировини. Порушення хоча б одного з цих етапів може призвести не лише до погіршення технологічних властивостей плазми та зменшення виходу цільових білкових компонентів, а й до підвищення ризиків безпечності кінцевого лікарського препарату. Тому контроль вихідної плазми слід розглядати як перший і один із найбільш важливих елементів системи забезпечення якості виробництва плазмових препаратів.

3.1.3. Формування виробничих пулів плазми та вимоги до допоміжних матеріалів

Після завершення вхідного контролю та підтвердження придатності окремих одиниць донорської плазми здійснюється їх об’єднання у виробничий пул. Формування пулу є відповідальним технологічним етапом, оскільки після змішування значної кількості індивідуальних донацій характеристики отриманої суміші залежать від якості кожної включеної одиниці.

Перед включенням плазми до пулу перевіряють її ідентифікаційні дані, відповідність документації, результати лабораторного контролю, цілісність упаковки та дотримання умов зберігання. Не допускається використання одиниць, статус яких не встановлений або щодо яких відсутня повна інформація, необхідна для простежуваності [2].

ЕМА вимагає, щоб інформація щодо плазми простежувалася від етапу її заготівлі до формування плазмового пулу; відповідні дані включають інформацію про центри заготівлі, критерії придатності донорів, лабораторне тестування, систему якості та простежуваність сировини. Ці відомості формують основу Plasma Master File і є частиною системи доказів якості та безпечності плазмових лікарських препаратів.

Формування пулу повинно відбуватися в контрольованих умовах із мінімізацією ризику мікробної контамінації. Після розморожування плазму переносять до технологічної ємності, де здійснюється її об’єднання та гомогенізація. На цій стадії особливо важливими є контроль температури, часу перебування плазми у розмороженому стані та санітарного стану обладнання.

Перед початком подальшого фракціонування пул підлягає лабораторному контролю відповідно до затвердженої специфікації. Перевіряють показники, які характеризують якість і безпечність сировини та дозволяють підтвердити її придатність до подальшого технологічного

процесу. Виробничий пул не повинен передаватися на наступну стадію до отримання дозволу відповідального підрозділу контролю якості.

Крім донорської плазми, у технологічному процесі застосовують низку допоміжних матеріалів і технологічних середовищ. До них можуть належати вода фармацевтичної якості, буферні розчини, солі, регулятори pH, стабілізатори, фільтраційні матеріали, мембрани, сорбенти та хроматографічні носії. На окремих стадіях технологічного процесу можуть використовуватися речовини для забезпечення необхідних умов осадження, очищення або стабілізації білкових компонентів.

До допоміжних матеріалів висувають вимоги щодо ідентичності, чистоти, мікробіологічної якості та відповідності їх призначенню. Особливо суворого контролю потребують матеріали, які безпосередньо контактують із продуктом і можуть впливати на його склад або залишатися у готовому препараті. Для таких речовин мають бути встановлені специфікації, умови зберігання, термін придатності та критерії приймання.

Вода, яка використовується під час приготування технологічних розчинів, очищення обладнання та окремих стадій виробництва, повинна відповідати фармакопейним вимогам до відповідної категорії води. Система її отримання, зберігання та розподілу повинна виключати вторинне мікробне забруднення.

Для мембран, фільтрів і хроматографічних матеріалів важливими характеристиками є селективність, хімічна стійкість, сумісність із білковими розчинами та можливість забезпечити відтворюваний перебіг технологічного процесу. Матеріали, що контактують із плазмою або білковими фракціями, не повинні виділяти речовини у кількостях, здатних негативно впливати на якість готового препарату [3].

Таким чином, система вимог до сировини та матеріалів під час виробництва препаратів на основі донорської плазми охоплює не лише оцінювання властивостей самої плазми, а й контроль усіх етапів її заготівлі, лабораторного тестування, зберігання, транспортування, карантинізації та

формування виробничих пулів. Особливе значення мають простежуваність окремих донацій, дотримання належних умов зберігання та використання допоміжних матеріалів гарантованої якості. Виконання зазначених вимог формує вихідну основу для ефективного проведення наступних етапів біотехнологічного процесу — фракціонування, очищення, концентрування та стабілізації білкових компонентів донорської плазми.

3.2. Обґрунтування основних етапів біотехнології виробництва препаратів на основі донорської плазми

Виробництво лікарських препаратів із донорської плазми є багатостадійним біотехнологічним процесом, спрямованим на послідовне виділення, очищення, концентрування та стабілізацію терапевтично цінних білкових компонентів із максимальним збереженням їх біологічної активності. Відмінності білків плазми за молекулярною масою, зарядом, розчинністю та стабільністю використовують для їх поетапного розділення.

Раціональна технологічна схема передбачає поєднання кріофракціонування, етанольного осадження білків, центрифугування, фільтрації, хроматографічного очищення та мембранного концентрування. Окремими технологічними етапами є вірусна інактивація або видалення, стабілізація, стерилізуюча фільтрація та асептичне фасування [9].

Початковим етапом є підготовка донорської плазми до фракціонування. Після формування виробничого пулу заморожену плазму піддають контрольованому розморожуванню. Дотримання температурного режиму необхідне для запобігання денатурації та агрегації білків. За низькотемпературного розморожування утворюється кріопреципітат, збагачений фібриногеном, фактором VIII, фактором фон Віллебранда та іншими білковими компонентами. Після його відокремлення кріосупернатант може бути використаний для подальшого одержання інших плазмових білків.

Основною стадією первинного розділення є фракціонування. Одним із найбільш поширених промислових підходів є низькотемпературне етанольне

фракціонування, що базується на зміні розчинності білків залежно від концентрації етанолу, температури, pH та іонної сили середовища. Послідовна зміна цих параметрів дозволяє вибірково осаджувати окремі групи білків і відокремлювати їх центрифугуванням або фільтрацією.

Важливою умовою ефективності фракціонування є точний контроль температури та pH. Відхилення технологічних параметрів можуть змінювати селективність осадження та збільшувати втрати цільового білка. Саме тому температура, концентрація етанолу та pH належать до критичних параметрів цієї стадії.

Одержані після первинного фракціонування білкові фракції містять супутні компоненти, тому потребують додаткового очищення. Для цього застосовують хроматографічні методи, передусім іонообмінну та афінну хроматографію. Іонообмінне очищення ґрунтується на відмінностях заряду білкових молекул, тоді як афінна хроматографія використовує специфічну взаємодію цільового білка з відповідним лігандом. Такі методи дозволяють підвищити чистоту продукту за відносно м’яких умов обробки.

Після очищення білковий розчин концентрують за допомогою мембранних технологій. Ультрафільтрація забезпечує видалення води та низькомолекулярних речовин із одночасним концентруванням цільового білка. Діафільтрацію застосовують для видалення солей, залишків технологічних реагентів і заміни буферного середовища. Основними параметрами цих процесів є трансмембранний тиск, швидкість циркуляції, температура та ступінь концентрування.

Особливе значення має забезпечення вірусної безпеки. Оскільки донорська плазма є біологічною сировиною, лабораторного тестування донацій недостатньо для повного усунення інфекційних ризиків. Тому технологічна схема передбачає додаткові валідовані стадії вірусної інактивації або видалення [14].

До таких методів належать сольвент-детергентна та термічна обробка, інкубування за контрольованих значень pH і нанофільтрація. Сольвент-

детергентний метод ефективний переважно щодо оболонкових вірусів, тоді як нанофільтрація забезпечує фізичне видалення вірусних частинок. Найбільш надійною є комбінація декількох технологічних бар'єрів із різними механізмами дії.

Після очищення та забезпечення вірусної безпеки проводять стабілізацію білкового продукту. Для цього коригують pH та іонний склад розчину, вводять дозволені стабілізатори, які зменшують ризик агрегації, денатурації та втрати біологічної активності. Для окремих препаратів може застосовуватися ліофілізація, що сприяє підвищенню стабільності під час зберігання.

Завершальними операціями є стерилізуюча фільтрація та асептичне фасування. Стерилізуюча фільтрація зменшує ризик мікробної контамінації перед наповненням первинної упаковки. Після цього препарат фасують у контрольованих асептичних умовах із контролем об'єму наповнення, герметичності упаковки та правильності маркування [13].

Отже, технологія виробництва препаратів на основі донорської плазми являє собою послідовну систему взаємопов'язаних операцій: підготовку сировини, фракціонування, очищення, мембранне концентрування, вірусну інактивацію або видалення, стабілізацію, стерилізуючу фільтрацію та фасування. Ефективність технологічної схеми залежить від обґрунтованого поєднання цих процесів і точного контролю їх критичних параметрів, що дозволяє одержувати препарати з необхідними показниками чистоти, біологічної активності, стабільності та безпечності.

3.3. Апаратурно-технологічне забезпечення виробництва препаратів на основі донорської плазми

Апаратурно-технологічне забезпечення виробництва препаратів на основі донорської плазми повинно відповідати особливостям переробки біологічної сировини, забезпечувати збереження структури та активності білкових компонентів, мінімізувати ризик контамінації та забезпечувати

контроль основних параметрів технологічного процесу. Вибір обладнання визначається видом цільового препарату, обсягом виробничої серії, особливостями технологічної схеми та вимогами належної виробничої практики.

Обладнання, що контактує з плазмою та проміжними білковими продуктами, повинно бути виготовлене з матеріалів, стійких до дії технологічних середовищ, мийних і дезінфікувальних засобів. Конструкція апаратів має забезпечувати герметичність, можливість ефективного очищення та мінімізацію застійних зон. Для багаторазового обладнання доцільним є застосування систем автоматизованого очищення CIP, а на окремих стадіях – стерилізації SIP.

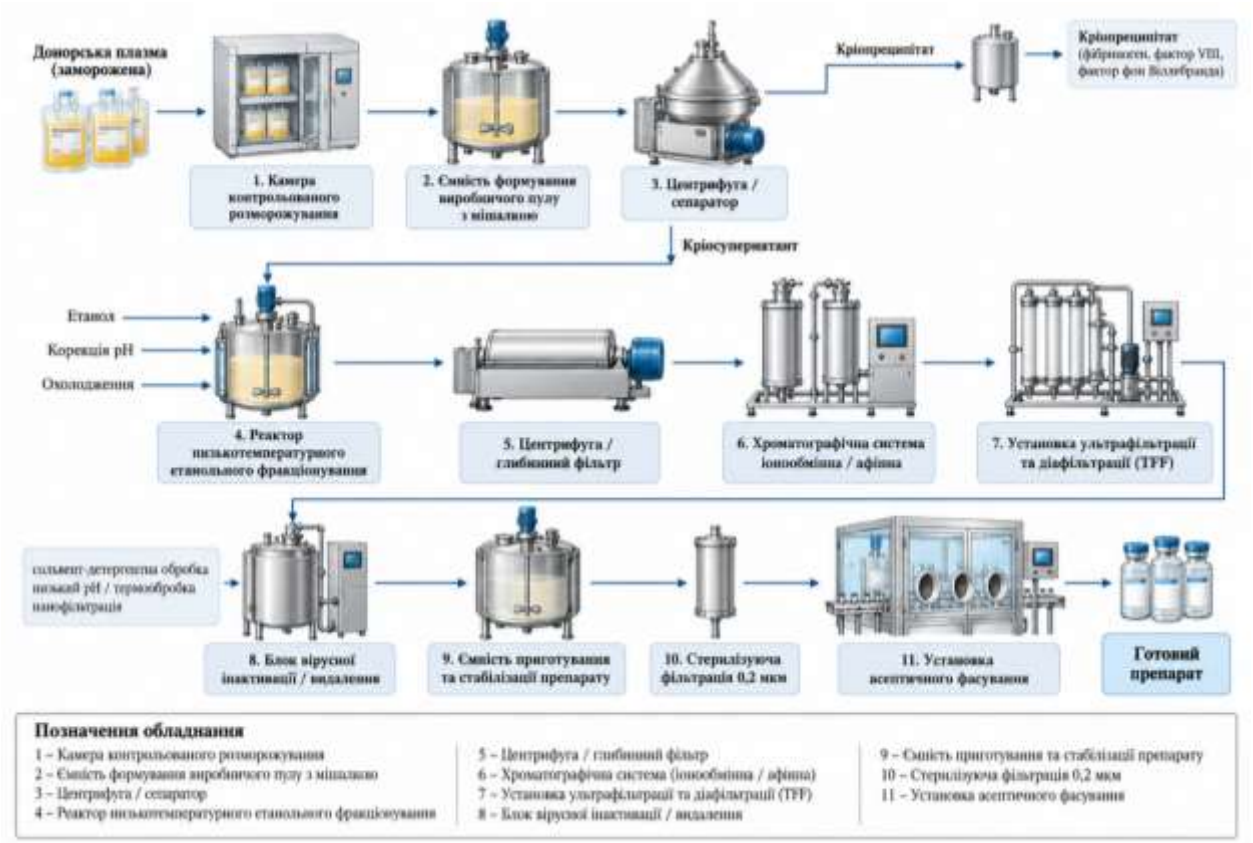

Рис. 1 – **Апаратурно-технологічна схема виробництва препаратів на основі донорської плазми**

Технологічна лінія виробництва плазмових препаратів включає обладнання для розморожування плазми, формування виробничих пулів, фракціонування, розділення фаз, хроматографічного очищення, мембранного

концентрування, вірусного видалення, стерилізуючої фільтрації та асептичного фасування.

3.3.1. Обладнання для підготовки та фракціонування донорської плазми

На початковій стадії заморожену плазму піддають контрольованому розморожуванню в термостатованих камерах або спеціалізованих установках. Основною вимогою до такого обладнання є можливість підтримання заданого температурного режиму та недопущення локального перегрівання сировини, що особливо важливо для збереження лабільних білкових компонентів.

Після розморожування окремі одиниці плазми об'єднують у виробничому резервуарі. Для цього використовують герметичні ємності з нержавіючої сталі фармацевтичної якості або валідовані одноразові системи. Резервуар обладнують мішалкою, системою термостатування та датчиками температури, рівня і, за необхідності, pH. Перемішування повинно забезпечувати однорідність виробничого пулу без надмірного піноутворення та механічного пошкодження білків.

Для низькотемпературного етанольного фракціонування використовують реактори з системами охолодження, перемішування та контролю pH. У таких апаратах проводять кероване осадження окремих білкових фракцій. Оскільки ефективність процесу суттєво залежить від температури, pH та концентрації етанолу, ці показники повинні контролюватися протягом усього виробничого циклу.

3.3.2. Обладнання для розділення та очищення білкових фракцій

Після осадження білкових компонентів необхідно розділити тверду та рідку фази. Для цього застосовують промислові центрифуги або сепаратори закритого типу. Таке обладнання повинно забезпечувати ефективне розділення фаз за мінімального механічного впливу на продукт та зменшувати можливість його контакту з навколишнім середовищем.

Після центрифугування може проводитися додаткова глибинна або мембранна фільтрація для видалення залишкових частинок і білкових

агрегатів. Це знижує навантаження на наступні етапи очищення та підвищує стабільність роботи технологічної лінії.

Високоселективне очищення білкових фракцій здійснюють із використанням хроматографічного обладнання. До його складу входять хроматографічні колони, насосний блок, система клапанів, датчики тиску, pH та електропровідності, а також засоби автоматизованого керування процесом.

Для промислового очищення можуть використовуватися системи класу ÄKTA process або аналогічне обладнання. Такі системи забезпечують контроль швидкості потоку, тиску, складу елюенту та автоматизований збір фракцій.

Необхідний об'єм хроматографічного сорбенту може бути орієнтовно визначений за формулою:

$$V_s = m / q,$$

де

V_s – необхідний об'єм сорбенту;

m – маса білка, що надходить на очищення;

q – робоча динамічна ємність сорбенту.

На практиці навантаження на сорбент доцільно приймати нижчим від його максимальної сорбційної здатності, що дозволяє уникнути втрат цільового білка та забезпечити стабільність процесу очищення.

3.3.3. Обладнання для ультрафільтрації та діафільтрації

Для концентрування очищених білкових розчинів і заміни буферного середовища використовують установки тангенціальної мембранної фільтрації. Основними елементами такої системи є резервуар для продукту, насос, мембранний модуль, трубопроводи, клапани та датчики тиску.

Під час ультрафільтрації вода та низькомолекулярні компоненти проходять через мембрану, а білки залишаються у ретентаті. Діафільтрація використовується для видалення солей, залишків технологічних реагентів і заміни буферного середовища.

Важливим параметром роботи мембранної системи є трансмембранний тиск, який можна визначити за формулою:

$$TMP = (P_1 + P_2) / 2 – P_p,$$

де

TMP – трансмембранний тиск;

P_1 – тиск на вході в мембранний модуль;

P_2 – тиск у потоці ретентату;

P_p – тиск у потоці пермеату.

Надмірне підвищення тиску може призводити до ущільнення білкового шару на поверхні мембрани та зниження її продуктивності, тому цей показник повинен підтримуватися в межах валідованого технологічного діапазону.

Як промисловий варіант можуть використовуватися системи Sartoflow або аналогічні установки, що забезпечують проведення ультрафільтрації та діафільтрації у виробничому масштабі.

3.3.4. Обладнання для стерилізуючої фільтрації та асептичного фасування

Після концентрування та стабілізації препарат направляють на стерилізуючу фільтрацію. Для цього застосовують мембранні фільтри фармацевтичного призначення, які забезпечують видалення життєздатних мікроорганізмів і характеризуються низькою здатністю до неспецифічної адсорбції білкових молекул.

Фільтраційний вузол повинен давати можливість контролювати перепад тиску та виконувати перевірку цілісності мембрани відповідно до валідованої процедури. Це дозволяє підтвердити ефективність кінцевого фільтраційного бар'єра.

Після стерилізуючої фільтрації продукт надходить на асептичне фасування у флакони або іншу первинну упаковку. Лінія фасування повинна забезпечувати точність дозування, герметичне закупорювання та мінімальний контакт препарату з навколишнім середовищем. Для підвищення рівня

асептичності сучасні фасувальні лінії можуть працювати з використанням бар'єрних систем типу RABS або ізоляторів.

Узагальнений перелік основного обладнання для технологічної лінії наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – **Основне обладнання для виробництва препаратів на основі донорської плазми**

Технологічна операція	Основне обладнання	Призначення
Розморожування плазми	Термостатована камера або установка	Контрольоване розморожування
Формування виробничого пулу	Герметичний реактор із мішалкою	Об'єднання та гомогенізація плазми
Етанольне фракціонування	Реактор із системою охолодження	Осадження білкових фракцій
Розділення фаз	Центрифуга або сепаратор	Відокремлення осаду
Попередня фільтрація	Глибинний або мембранний фільтр	Видалення частинок і агрегатів
Хроматографічне очищення	Автоматизована хроматографічна система	Очищення цільового білка
Ультрафільтрація та діафільтрація	TFF-система	Концентрування та заміна буферу
Вірусне видалення	Нанофільтраційний модуль	Зниження вірусного навантаження
Стерилізуюча фільтрація	Мембранний фільтраційний вузол	Видалення мікроорганізмів
Асептичне фасування	Автоматизована фасувальна лінія	Дозування і закупорювання препарату

При підборі обладнання важливо забезпечити узгодженість продуктивності окремих апаратів. Жодна стадія не повинна створювати технологічне «вузьке місце», яке спричинятиме тривале зберігання нестабільного проміжного продукту або порушення ритмічності виробництва.

Доцільним є максимальне використання закритих систем передачі продукту між технологічними апаратами. Це знижує ризик вторинної контамінації та втрати білкових компонентів. Важливим є також автоматизований контроль температури, pH, тиску, електропровідності та

інших критичних параметрів із можливістю документування виробничого процесу.

Таким чином, апаратурно-технологічне забезпечення виробництва препаратів із донорської плазми повинно формувати єдину систему, що охоплює підготовку сировини, фракціонування, розділення фаз, очищення, концентрування, вірусне видалення, стерилізуючу фільтрацію та асептичне фасування. Раціональний підбір обладнання та узгодження його продуктивності створюють передумови для зниження технологічних втрат, збереження активності білкових компонентів та отримання готової продукції стабільної якості.

Висновок до розділу 3. Охарактеризовано основні технологічні стадії виробництва препаратів на основі донорської плазми та обґрунтовано їх послідовність. Встановлено, що ефективність процесу залежить від якості вихідної сировини, умов її підготовки та дотримання критичних технологічних параметрів.

Ключовими етапами є контрольоване розморожування плазми, кріофракціонування, етанольне фракціонування, центрифугування, фільтрація, хроматографічне очищення, ультрафільтрація та діафільтрація, вірусна інактивація або видалення, стабілізація, стерилізуюча фільтрація та асептичне фасування. Поєднання цих операцій забезпечує необхідний рівень чистоти, стабільності, біологічної активності та безпечності препаратів.

Обґрунтовано значення температури, pH, концентрації етанолу, режимів центрифугування, мембранного розділення та хроматографічного очищення. Розроблена апаратурно-технологічна схема відображає взаємозв’язок основних операцій та послідовність виробничого процесу.

Отже, виробництво препаратів на основі донорської плазми є багатостадійним процесом, ефективність якого визначається якістю сировини, раціональним поєднанням методів очищення, належним апаратурним забезпеченням і контролем технологічних параметрів.

РОЗДІЛ. 4.
КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, ЕКОЛОГІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА

4.1. Показники та методи контролю якості готових препаратів

Контроль готового плазмового препарату здійснюють відповідно до специфікації конкретного лікарського засобу. Перелік показників залежить від виду продукції, однак загальними критеріями є ідентичність, вміст і активність цільового білка, чистота, фізико-хімічні властивості, стерильність, відсутність бактеріальних ендотоксинів, вірусна безпека та стабільність [1-3].

Ідентичність препарату підтверджують імунологічними, електрофоретичними або хроматографічними методами. Вміст цільового білка визначають спектрофотометричними, біохімічними, імунологічними чи хроматографічними методами, а його функціональну активність – специфічними тестами, зокрема коагуляційними для факторів згортання крові або імунологічними для препаратів імуноглобулінів.

Для оцінки чистоти контролюють наявність сторонніх білкових компонентів, технологічних домішок і продуктів деградації. Окремо визначають білкові агрегати, оскільки їх накопичення може негативно впливати на стабільність і безпечність препарату. Фізико-хімічний контроль включає оцінювання зовнішнього вигляду, прозорості, кольору, pH та інших показників, передбачених специфікацією.

Мікробіологічний контроль передбачає випробування на стерильність та визначення бактеріальних ендотоксинів. Вірусна безпека забезпечується комплексно – шляхом відбору донорів, лабораторного контролю плазми, перевірки виробничих пулів і застосування валідованих стадій вірусної інактивації або видалення.

Важливою складовою є також оцінка стабільності препарату впродовж установленого терміну зберігання. Це дозволяє підтвердити збереження його основних показників якості, біологічної активності та безпечності протягом заявленого строку придатності.

Основні показники контролю готового продукту узагальнено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – **Основні показники та методи контролю якості препаратів на основі донорської плазми**

Показник	Мета контролю	Основні методи
Зовнішній вигляд, прозорість, колір	Виявлення видимих змін і сторонніх включень	Візуальний контроль
Ідентичність цільового білка	Підтвердження відповідності препарату	Імунологічні, електрофоретичні, хроматографічні методи
Вміст білка	Контроль концентрації активної речовини	Спектрофотометричні, біохімічні, хроматографічні методи
Біологічна активність	Підтвердження функціональних властивостей білка	Специфічні біологічні або функціональні тести
pH	Контроль стабільності препарату	Потенціометричний метод
Білкові домішки	Оцінювання чистоти	Електрофорез, хроматографія, імунохімічні методи
Агрегати білків	Оцінювання стабільності та безпечності	Рідинна або гель-проникна хроматографія
Стерильність	Виявлення мікробної контамінації	Фармакопейні мікробіологічні методи
Бактеріальні ендотоксини	Контроль пірогенних забруднень	Фармакопейні методи визначення ендотоксинів
Об’єм наповнення	Контроль правильності фасування	Гравіметричний або об’ємний метод
Стабільність	Обґрунтування терміну придатності	Періодичний комплексний контроль показників

Таким чином, випуск готової серії плазмового препарату можливий лише після підтвердження відповідності всіх передбачених специфікацією показників. Важливо, що контроль якості не компенсує недоліків виробничого процесу, а виступає завершальним елементом цілісної системи забезпечення якості.

4.2. Екологізація виробництва

Виробництво препаратів на основі донорської плазми супроводжується утворенням рідких і твердих відходів, споживанням води, енергії, мийних і дезінфікувальних засобів, а також використанням одноразових матеріалів і технологічних реагентів. Тому екологізація такого виробництва повинна бути спрямована насамперед на зменшення ресурсоспоживання та безпечне поводження з відходами [21].

Одним із основних джерел екологічного навантаження є виробничі стічні води, що утворюються під час миття обладнання, трубопроводів і приміщень. Вони можуть містити залишки білків, солей, буферних компонентів, мийних та дезінфікувальних речовин. Для зменшення навантаження доцільно застосовувати роздільний збір окремих потоків, локальне очищення та оптимізацію CIP-миття.

Окремого контролю потребують етаноловмісні потоки, які утворюються під час фракціонування. Їх доцільно відокремлювати від загальних стічних вод і, за можливості, направляти на регенерацію або спеціалізовану утилізацію.

До твердих відходів належать використані фільтри, мембрани, контейнери, трубки, засоби індивідуального захисту та інші витратні матеріали. Відходи, що контактували з плазмою або проміжними продуктами, повинні збиратися окремо та передаватися на знезараження або спеціалізовану утилізацію.

Значним фактором є також енергоспоживання, пов’язане з роботою холодильного обладнання, систем вентиляції, чистих приміщень, насосів і фільтраційних установок. Знизити його можна шляхом використання енергоефективного обладнання, автоматизованого керування, частотного регулювання та рекуперації тепла.

Основними напрямами екологізації є зменшення витрат води й енергії, оптимізація мийних процесів, роздільний збір і сортування відходів, безпечне поводження з біологічними матеріалами, а також повторне використання або

регенерація технологічних ресурсів там, де це не суперечить вимогам GMP та безпеки продукції.

Таким чином, екологізація виробництва плазмових препаратів повинна поєднувати технологічну ефективність із мінімізацією впливу на довкілля. Раціональне використання ресурсів, контроль стічних вод, безпечна утилізація відходів та енергозберігаючі рішення дозволяють зменшити екологічне навантаження і водночас підвищити загальну ефективність виробництва.

Для оцінювання результативності природоохоронних заходів доцільно застосовувати систему екологічних показників, наприклад витрати води та електроенергії на одиницю продукції, кількість утворених відходів, обсяг етанолу, направленого на регенерацію, та кількість відходів, переданих на вторинне використання.

Таблиця 4.2 – **Основні екологічні аспекти виробництва та заходи зменшення їх впливу**

Джерело впливу	Потенційний екологічний наслідок	Запропонований захід
Стічні води після миття обладнання	Забруднення органічними речовинами та реагентами	Роздільний збір, локальне очищення, оптимізація CIP
Етаноловмісні потоки	Хімічне навантаження та втрати органічного розчинника	Роздільний збір, регенерація або спеціалізована утилізація
Біологічні відходи	Потенційний інфекційний ризик	Герметичний збір, знезараження та спеціалізована утилізація
Одноразові полімерні матеріали	Збільшення кількості твердих відходів	Оптимізація використання, сортування та переробка безпечних фракцій

Холодильне обладнання	Значне споживання електроенергії	Енергоефективні установки, автоматизація, рекуперація тепла
Вентиляція чистих приміщень	Високе енергоспоживання	Оптимізація режимів роботи та теплоутилізація
Мийні та дезінфікувальні засоби	Хімічне навантаження на стоки	Оптимізація концентрацій, дозування та нейтралізація

Висновки до розділу 4.

Контроль якості готових препаратів на основі донорської плазми повинен включати комплекс фізико-хімічних, біохімічних, імунологічних та мікробіологічних досліджень, спрямованих на підтвердження ідентичності, чистоти, активності, стерильності, стабільності та безпечності продукції. Особливістю цієї групи лікарських засобів є підвищені вимоги до біологічної та вірусної безпеки, яка забезпечується не окремим аналізом готового препарату, а сукупністю контрольованих і валідованих виробничих стадій.

Екологізація виробництва повинна передбачати зменшення споживання води та енергії, оптимізацію процесів миття, роздільне збирання стічних вод і відходів, безпечне поводження з біологічними матеріалами та максимально можливе повторне використання ресурсів. Запровадження таких заходів дозволяє одночасно знизити вплив підприємства на навколишнє середовище, зменшити ресурсомісткість виробництва та підвищити його технологічну й економічну ефективність.

РОЗДІЛ 5. ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

Для практичного оцінювання структури витрат проведено умовний розрахунок виробничої серії з переробки 1000 л донорської плазми.

Таблиця 5.1 – **Орієнтовний розрахунок основних витрат на виробничу серію з переробки 1000 л донорської плазми**

Стаття витрат	Кількість	Умовна ціна одиниці, грн	Витрати на серію, грн
Донорська плазма	1000 л	3 000	3 000 000
Етанол технологічний	350 л	90	31 500
Буферні компоненти, солі, регулятори pH	1 комплект	45 000	45 000
Стабілізуючі компоненти	1 комплект	30 000	30 000
Глибинні та попередні фільтри	1 комплект	25 000	25 000
Мембрани для ультрафільтрації та діафільтрації	1 комплект	70 000	70 000
Нанофільтраційні матеріали	1 комплект	80 000	80 000
Фільтри для стерилізації	1 комплект	30 000	30 000
Частка вартості хроматографічного сорбенту на одну серію	1 цикл	120 000	120 000
Одноразові системи, трубки, контейнери	1 комплект	75 000	75 000
Первинна упаковка та закупорювальні матеріали	1 комплект	60 000	60 000
Мийні та дезінфікуючі засоби	1	20 000	20 000

	комплект		
Вода та підготовка очищеної води	–	–	35 000
Електроенергія	–	–	85 000
Контроль якості сировини, проміжної та готової продукції	–	–	150 000
Оплата праці виробничого та лабораторного персоналу	–	–	140 000
Утилізація біологічних і технологічних відходів	–	–	30 000
Амортизаційні та експлуатаційні витрати обладнання	–	–	100 000
Разом			**4 116 500**

За наведеним умовним розрахунком загальні витрати на переробку виробничої серії обсягом 1000 л донорської плазми становлять близько 4,12 млн грн.

Найбільшу частку у структурі витрат займає вихідна біологічна сировина. Її частку можна визначити за формулою:

$$Чпл = (Впл / Взаг) \times 100,$$

де

Чпл – частка витрат на донорську плазму, %;

Впл – витрати на донорську плазму, грн;

Взаг – загальні витрати виробничої серії, грн.

Для наведеного прикладу:

$$Чпл = (3\ 000\ 000 / 4\ 116\ 500) \times 100 = 72{,}9\ \%.$$

Отже, близько 72,9 % усіх розрахункових витрат припадає на донорську плазму, що підтверджує визначальний вплив вартості та ступеня використання вихідної біологічної сировини на економічну ефективність виробництва.

Частка інших виробничих витрат становить відповідно:

$$100 – 72,9 = 27,1\ \%.$$

До них належать технологічні реагенти, фільтраційні матеріали, хроматографічні сорбенти, енергоресурси, лабораторний контроль, оплата праці, утилізація відходів та експлуатація обладнання.

У перерахунку на 1 л переробленої донорської плазми умовні витрати становитимуть:

$$В_1 = 4\ 116\ 500 / 1000 = 4\ 116,5 \text{ грн/л}.$$

При цьому цей показник не є собівартістю готового лікарського препарату, оскільки з одного об’єму плазми можуть одночасно отримувати декілька цільових білкових фракцій. Розподіл загальних витрат між альбуміном, імуноглобулінами та іншими препаратами потребує даних про фактичний вихід кожного продукту, тривалість технологічних операцій і використання виробничих ресурсів.

Проведений розрахунок свідчить, що основним резервом підвищення економічної ефективності є не стільки скорочення витрат на допоміжні матеріали, скільки максимальне використання цінних білкових компонентів плазми. Зниження втрат під час фракціонування, хроматографічного очищення та мембранного концентрування дозволяє одержувати більшу кількість товарної продукції з того самого об’єму сировини без пропорційного збільшення витрат.

Додатковий економічний ефект може забезпечувати повторне використання хроматографічних сорбентів у межах валідованої кількості циклів, оптимізація витрат мембранних матеріалів, регенерація етанолу, скорочення споживання очищеної води та підвищення енергоефективності холодильного і вентиляційного обладнання.

Таким чином, для умовної виробничої серії з переробки 1000 л плазми найбільшу частку витрат формує вихідна біологічна сировина, тоді як технологічна оптимізація повинна бути спрямована насамперед на збільшення виходу придатних до подальшого використання білкових фракцій та зменшення втрат на критичних стадіях виробництва.

ВИСНОВКИ

За результатами роботи проаналізовано сучасні підходи до виробництва лікарських препаратів на основі донорської плазми та узагальнено основні технологічні, якісні, екологічні й економічні аспекти такого виробництва.

1. Встановлено, що донорська плазма є цінною біологічною сировиною для одержання альбуміну, імуноглобулінів, факторів згортання крові та інших терапевтично важливих білків. Якість вихідної плазми безпосередньо впливає на ефективність фракціонування, вихід цільових компонентів і безпечність готових препаратів.

2. Обґрунтовано основні етапи біотехнологічного процесу: контрольоване розморожування плазми, кріофракціонування, етанольне фракціонування, центрифугування, хроматографічне очищення, ультрафільтрацію та діафільтрацію, вірусну інактивацію або видалення, стабілізацію, стерилізацію за допомогою фільтрації та асептичне фасування.

3. Визначено, що ефективність технологічного процесу залежить від дотримання критичних параметрів, зокрема температури, pH, концентрації етанолу, тиску, швидкості потоку та тривалості окремих операцій. Контроль цих показників є необхідною умовою зменшення втрат і збереження біологічної активності білкових компонентів.

4. Показано доцільність використання сучасного апаратурно-технологічного забезпечення, що включає реактори для фракціонування, центрифуги, фільтраційні та хроматографічні системи, установки тангенціальної мембранної фільтрації та обладнання для асептичного фасування.

5. Встановлено, що контроль якості готових препаратів повинен охоплювати визначення ідентичності, вмісту та активності цільового білка, чистоти, фізико-хімічних показників, стерильності, бактеріальних ендотоксинів, вірусної безпеки та стабільності.

6. Визначено основні екологічні аспекти виробництва – утворення стічних вод, етаноловмісних потоків, біологічних і полімерних відходів, а

також значне споживання води та енергії. Екологізація повинна передбачати ресурсозбереження, роздільний збір відходів, очищення стічних вод, раціональне використання реагентів та підвищення енергоефективності.

7. Умовний економічний розрахунок виробничої серії показав, що найбільшу частку витрат формує вихідна біологічна сировина, тому основним резервом підвищення економічної ефективності є зменшення технологічних втрат і збільшення виходу цільових білкових фракцій.

ПРОПОЗИЦІЇ

За результатами роботи запропоновано посилити автоматизований контроль критичних параметрів, оптимізувати режими хроматографічного та мембранного очищення, максимально використовувати закриті технологічні системи, удосконалювати багаторівневу систему вірусної безпеки та впроваджувати заходи з енерго- і ресурсозбереження.

Таким чином, підвищення ефективності виробництва препаратів на основі донорської плазми доцільно здійснювати шляхом комплексного удосконалення технологічних режимів, апаратурного забезпечення, системи контролю якості та екологічної організації виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Деякі питання реалізації донорської крові та компонентів крові суб'єктами системи крові та суб'єктами, що надають послуги з трансфузії крові та/або компонентів крові : постанова Кабінету Міністрів України від 07.03.2025 № 254.

2. Порядок дотримання показників безпеки та якості донорської крові та компонентів крові : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.05.2023 № 818.

3. Про безпеку та якість донорської крові та компонентів крові : Закон України від 30.09.2020 № 931-IX // Законодавство України / Верховна Рада України.

4. Ashraf S, Qaiser H, Tariq S, Khalid A, Makeen HA, Alhazmi HA, Ul-Haq Z. Unraveling the versatility of human serum albumin - A comprehensive review of its biological significance and therapeutic potential. Curr Res Struct Biol. 2023 Nov 27;6:100114. doi: 10.1016/j.crstbi.2023.100114. PMID: 38111902; PMCID: PMC10726258.

5. Belmonte M, Albiero A, Callewaert F, Patris J, Whittal A. Understanding supply sustainability of plasma-derived medicinal products: Drivers and consequences of shortages. Vox Sang. 2025 Aug;120(8):754-764. doi: 10.1111/vox.70052. Epub 2025 May 26. PMID: 40419326; PMCID: PMC12390372.

6. Bianchera A, Alomari E, Bruno S. Augmentation Therapy with Alpha-1 Antitrypsin: Present and Future of Production, Formulation, and Delivery. Curr Med Chem. 2022;29(3):385-410. doi: 10.2174/0929867328666210525161942. PMID: 34036902.

7. Bolcato M, Jommi C. Shortage of plasma-derived medicinal products: what is next? narrative literature review on its causes and counteracting policies in Italy. Front Pharmacol. 2024 May 6;15:1375891. doi: 10.3389/fphar.2024.1375891. PMID: 38769998; PMCID: PMC11102971.

8. Brand A, De Angelis V, Vuk T, Garraud O, Lozano M, Politis D; European Mediterranean Initiative for Transfusion Medicine. Review of indications for immunoglobulin (IG) use: Narrowing the gap between supply and demand. Transfus Clin Biol. 2021 Feb;28(1):96-122. doi: 10.1016/j.tracli.2020.12.005. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33321210.

9. Burnouf T. Current status and new developments in the production of plasma derivatives. *ISBT Science Series*. 2016. Vol. 11, Suppl. 2. P. 18–25. DOI: 10.1111/voxs.12269.

10. Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Wibisono B, Kim JW, Ramondrana D, Mizukami T, Ochiai M, Samat AA, Mangorangca C, Thi DL, Van HP, Shim SB, Seong SK, Shin IS. Report for the Eighth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2023: Self-sufficiency strategy of plasma-derived medicinal products and regulatory harmonisation. Biologicals. 2024 Feb;85:101754. doi: 10.1016/j.biologicals.2024.101754. Epub 2024 Mar 1. PMID: 38428357; PMCID: PMC11004723.

11. Duellberg C, Hannappel A, Kistner S, Maneg O. Biochemical Characterization of a New 10% IVIG Preparation [IgG Next Generation (BT595)/Yimmugo®] Obtained from a Manufacturing Process Preserving IgA/IgM Potential of Human Plasma. Drugs R D. 2023 Sep;23(3):245-255. doi: 10.1007/s40268-023-00430-w. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37466834; PMCID: PMC10439088.

12. Farrugia A, Perry R, Rossi F, von Bonsdorff L, Bowie G, Faber JC, Omarjee JH, Epstein J, White J. Generating pathways to domestically sourced plasma-derived medicinal products: Report from a workshop by the International Plasma and Fractionation Association and the Working Party on Global Blood Safety of the International Society of Blood Transfusion. Vox Sang. 2024 Sep;119(9):1012-1020. doi: 10.1111/vox.13698. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38925641.

13. Farrugia A. The Evolution of the Safety of Plasma Products from Pathogen Transmission-A Continuing Narrative. Pathogens. 2023 Feb

15;12(2):318. doi: 10.3390/pathogens12020318. PMID: 36839590; PMCID: PMC9967166.

14. Gröner A., Broumis C., Fang R. et al. Effective inactivation of a wide range of viruses by pasteurization. *Transfusion*. 2018. Vol. 58, No. 1. P. 41–51. DOI: 10.1111/trf.14390.

15. Hartmann J, Klein HG. Supply and demand for plasma-derived medicinal products - A critical reassessment amid the COVID-19 pandemic. Transfusion. 2020 Nov;60(11):2748-2752. doi: 10.1111/trf.16078. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32856742; PMCID: PMC7460929.

16. Huangfu C, Zhang J, Ma Y, Jia J, Lv M, Zhao X, Zhang J. New process for purifying high purity α1-antitrypsin from Cohn Fraction IV by chromatography: A promising method for the better utilization of plasma. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2017 Mar 1;1046:156-164. doi: 10.1016/j.jchromb.2017.01.044. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28183045.

17. Peyvandi F, Auerswald G, Austin SK, Liesner R, Kavakli K, Álvarez Román MT, Millar CM. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency. Blood Rev. 2021 Nov;50:100833. doi: 10.1016/j.blre.2021.100833. Epub 2021 Apr 27. PMID: 34024682.

18. Purohit M, Berger M, Malhotra R, Simon T. Review and assessment of the donor safety among plasma donors. Transfusion. 2023 Jun;63(6):1230-1240. doi: 10.1111/trf.17369. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37073764.

19. Rabbani G., Ahn S. N. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 123. P. 979–990. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053.

20. Roth NJ, Dichtelmüller HO, Fabbrizzi F, Flechsig E, Gröner A, Gustafson M, Jorquera JI, Kreil TR, Misztela D, Moretti E, Moscardini M, Poelsler G, More J, Roberts P, Wieser A, Gajardo R. Nanofiltration as a robust method contributing to viral safety of plasma-derived therapeutics: 20 years' experience of

the plasma protein manufacturers. Transfusion. 2020 Nov;60(11):2661-2674. doi: 10.1111/trf.16022. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32815181; PMCID: PMC7754444.

21. Seong SK, Kim YH, Choi Y, Koh HJ, Kim SJ, Kim MJ, Choi CW. Overview of regulatory frameworks on the national lot release of plasma-derived medicinal products in Korea. Biologicals. 2024 May;86:101768. doi: 10.1016/j.biologicals.2024.101768. Epub 2024 May 10. PMID: 38733709.

22. Simon TL, Kalina U, Laske R, Mycroft S, Widmer E, Roth NJ. Manufacturing of plasma-derived C1-inhibitor concentrate for treatment of patients with hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 2020 Mar 1;41(2):99-107. doi: 10.2500/aap.2020.41.190021. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31796151.

23. Solís-Díez G, Turu-Pedrola M, Roig-Izquierdo M, Zara C, Vallano A, Pontes C. Dealing With Immunoglobulin Shortages: A Rationalization Plan From Evidence-Based and Data Collection. Front Public Health. 2022 May 19;10:893770. doi: 10.3389/fpubh.2022.893770. PMID: 35664094; PMCID: PMC9160570.

24. So-Osman C, Burnouf T, Al-Riyami AZ, Bloch EM, Estcourt L, Goel R, Tiberghien P, Vermeulen M, Wendel S, Wood EM. The role of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulins in the COVID-19 pandemic, including implications for future preparedness. Front Immunol. 2024 Sep 9;15:1448720. doi: 10.3389/fimmu.2024.1448720. PMID: 39315108; PMCID: PMC11416983.

25. Strengers PFW. Challenges for Plasma-Derived Medicinal Products. Transfus Med Hemother. 2023 Jan 18;50(2):116-122. doi: 10.1159/000528959. PMID: 37066053; PMCID: PMC10091012.

26. Viglio S, Iadarola P, D'Amato M, Stolk J. Methods of Purification and Application Procedures of Alpha1 Antitrypsin: A Long-Lasting History. Molecules. 2020 Sep 2;25(17):4014. doi: 10.3390/molecules25174014. PMID: 32887469; PMCID: PMC7504755.

27. Volk A, Covini-Souris C, Kuehnel D, De Mey C, Römisch J, Schmidt T. SARS-CoV-2 Neutralization in Convalescent Plasma and Commercial Lots of Plasma-Derived Immunoglobulin. BioDrugs. 2022 Jan;36(1):41-53. doi:

10.1007/s40259-021-00511-9. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34843105; PMCID: PMC8628143.

28. von Gunten S, Schneider C, Imamovic L, Gorochov G. Antibody diversity in IVIG: Therapeutic opportunities for novel immunotherapeutic drugs. Front Immunol. 2023 Mar 28;14:1166821. doi: 10.3389/fimmu.2023.1166821. PMID: 37063852; PMCID: PMC10090664.

29. Zhang D., Zhao Y., Lan D. et al. Fractionation separation of human plasma proteins using HPLC with a homemade iron porphyrin based monolithic column. *Journal of Chromatography B*. 2017. Vol. 1068–1069. P. 358–364. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.11.003.

БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДЕКЛАРАЦІЯ
про дотримання академічної доброчесності під час виконання кваліфікаційної роботи

Я, Зіленко Наталія Федорівна,
(прізвище, ім'я, по батькові здобувача вищої освіти)

здобувач(ка) II рівня вищої освіти за освітньою програмою G21 Біотехнології та біоінженерія,

підтверджую, що кваліфікаційну роботу з теми:
«Біотехнологічне обгрунтування виробництва препаратів на основі донорської плазми»
виконано мною з дотриманням принципів і правил академічної доброчесності.

Підтверджую, що:

- роботу виконано особисто на основі власних розробок і суджень;
- у роботі належним чином зазначено авторство та джерела використаних текстів, ідей, даних, зображень та інших матеріалів;
- наведені результати дослідження, дані та висновки є достовірними;
- робота не містить свідомо сфабрикованої чи сфальсифікованої інформації.

У процесі виконання роботи було використано інструменти штучного інтелекту, зокрема для оформлення та редагування тексту (ChatGPT, Gemini, DeepSeek тощо), для перекладу тексту (Deepl, Google Translate, ChatGPT тощо), для створення або редагування зображень (NanoBanana 2, Midjourney, Stable Diffusion тощо), для написання чи оптимізації коду (GitHub Copilot, Tabnine, Codeium тощо). Відомості про це наведено в роботі згідно з вимогами законодавства та встановленими правилами академічної доброчесності.

(у разі використання ШІ обрати відповідну опцію)

Я усвідомлюю відповідальність за зміст кваліфікаційної роботи та дотримання вимог академічної доброчесності під час її підготовки.

Дата: 11.11.2026

Здобувач(ка) вищої освіти: _____

(підпис / кваліфікований електронний підпис)