

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

«На правах рукопису»
УДК 615.454.1:615.014.2

До захисту допущено:
Завідувач кафедри
_____ Олександр БЕСАРАБ
«__» _____ 2025 р.

**Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра
за освітньо-професійною програмою «Регенеративна та
біофармацевтична інженерія»
зі спеціальності 163 «Біомедична інженерія»
на тему: «Розробка технічного файлу на пластирі для трансдермальної
доставки імунотерапевтичних препаратів»**

Виконала:
студентка II курсу, групи ЗФ-41мп
Бурак Марія Василівна

Науковий керівник:
Доцент кафедри трансляційної
біомедичної інженерії, д-р. філос.,
Мотроненко Валентина
Василівна

Рецензент:
Асистент кафедри біобезпеки і здоров'я
людини, PhD Гришин Іван Леонідович

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

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

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)
Спеціальність: 163 – Біомедична інженерія
Освітньо-професійна програма «Регенеративна та біофармацевтична інженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри трансляційної
медичної біоінженерії

_____Олександр БЕСАРАБ

«__» _____ 2025 р.

ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту
Бурак Марії Василівні

1. Тема дисертації «Розробка технічного файлу на пластирі для трансдермальної доставки імунопрепаратів», науковий керівник дисертації доц. каф. ТМБ, д-р. філос., доц. Мотроненко Валентина Василівна, затверджені наказом по університету від 03.11.2025 р. № 4751-с.
2. Термін подання дисертації здобувачем «15» грудня 2025 р.
3. Об'єкт дослідження: науково-практичні засади розробки технічної документації на пластир для трансдермальної доставки імунопрепаратів.
4. Предмет дослідження: технологічні, інженерні, фізико-хімічні та медико-біологічні аспекти розробки документації для трансдермальної терапевтичної системи з розчинними мікроголками для доставки інтерферону-альфа-2b.
5. Перелік завдань, які потрібно зробити: провести аналіз ринку існуючих способів доставки імунопрепаратів; обґрунтувати вибір матеріалів для розчинних мікроголок; розробити технічну документацію для трансдермальних пластирів.
6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу: графічні зображення та схеми конструкції пластирів для трансдермальної доставки імунопрепаратів; таблиці, що ілюструють результати досліджень фізико-хімічних властивостей матеріалів для мікроголок.
7. Орієнтовний перелік публікацій: 1 тези.
8. Консультанти розділів дисертації: не передбачено робочим навчальним планом.
9. Дата видачі завдання: «02» вересня 2025 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Попередній етап – вибір здобувачем науково-практичного напрямку досліджень	02.09.2025 – 13.09.2025	
2	Формування проєкту теми магістерської дисертації (спільно із обраним науковим керівником)	16.09.2025 – 26.10.2025	
3	Затвердження теми магістерської дисертації та наукового керівника наказом по університету	28.10.2025 – 08.11.2025	
4	Виконання магістерської дисертації згідно календарного плану, узгодженого із науковим керівником	08.11.2025 – 02.12.2025	
5	Перевірка рукопису магістерської дисертації щодо академічного плагіату відповідальним співробітником випускової кафедри	02.12.2025 – 03.12.2025	
6	Рецензування та попередній захист магістерської дисертації	03.12.2025 – 15.12.2025	
7	Захист магістерської дисертації	22.12.2025 – 26.12.2025	

Здобувач

М. В. Бурак

Науковий керівник дисертації

В. В. Мотроненко

РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація складається з 125 сторінок, враховуючи 5 рисунки та 11 таблиць. Кількість використаної літератури становить 47 найменувань.

Актуальність. Рекомбінантний інтерферон-альфа-2b є клінічно важливим імуномодуючим препаратом для лікування хронічних вірусних гепатитів, меланоми та гематологічних злоякісних новоутворень. Однак традиційне парентеральне введення (150+ ін'єкцій на рік при стандартному курсі) призводить до низької прихильності пацієнтів до лікування (до 40% припиняють терапію), больових відчуттів та грипоподібного синдрому через пікову фармакокінетику. Трансдермальна доставка через мікроголкові системи є перспективним рішенням цієї проблеми, поєднуючи неінвазивність з високою біодоступністю (60-85% порівняно з підшкірним введенням).

Таким чином, актуальність теми визначається потребою у створенні пацієнт-орієнтованої, клінічно ефективної та економічно доцільної альтернативи парентеральній доставці ІФН- α 2b, що здатна підвищити прихильність до лікування та покращити результати терапії у мільйонів пацієнтів з хронічними захворюваннями.

Мета роботи: розробити комплексний технічний файл на трансдермальний пластир з розчинними мікроголками для доставки інтерферону-альфа-2b як комбінований медичний виріб класу IIb відповідно до вимог українського законодавства.

Ключові слова: трансдермальний пластир, розчинні мікроголки, інтерферон-альфа-2b, комбінований медичний виріб, імунотерапія, хронічний гепатит.

Публікації: Гончаренко М. В., Бесараб О. Б. БІОБЕЗПЕКА ОТРИМАННЯ ІНТЕРФЕРОНУ-АЛЬФА-2ВЛЮДИНИ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ. Biomedical Engineering and Technology. 2025. Т. 2, вип. 17 : Біобезпека. Спецвипуск. С. 83–90. ISSN 2707-8434. URL: <https://doi.org/10.20535/.2025.17>.

ABSTRACT

The master's thesis consists of 125 pages, including 5 figures and 11 tables. The number of used literatures is 47 titles.

Relevance. Recombinant interferon-alpha-2b is a clinically important immunomodulatory drug for the treatment of chronic viral hepatitis, melanoma, and hematological malignancies. However, traditional parenteral administration (150+ injections per year for a standard course) leads to low patient adherence to treatment (up to 40% discontinue therapy), pain, and flu-like symptoms due to peak pharmacokinetics. Transdermal delivery via microneedle systems is a promising solution to this problem, combining non-invasiveness with high bioavailability (60-85% compared to subcutaneous administration).

Thus, the relevance of the topic is determined by the need to create a patient-oriented, clinically effective, and economically viable alternative to parenteral delivery of IFN- α 2b, which can increase treatment adherence and improve therapy outcomes in millions of patients with chronic diseases.

Objective: to develop a comprehensive technical file for a transdermal patch with soluble microneedles for the delivery of interferon-alpha-2b as a class IIb combined medical device in accordance with the requirements of Ukrainian legislation.

Keywords: transdermal patch, soluble microneedles, interferon-alpha-2b, combined medical device, immunotherapy, chronic hepatitis.

Publications: Honcharenko M. V., Besarab O. B. BIOSAFETY OF OBTAINING INTERFERON-ALPHA-2B FOR MEDICAL USE. Biomedical Engineering and Technology. 2025. Vol. 2, Issue 17: Biosafety. Special issue. Pp. 83–90. ISSN 2707-8434. URL: <https://doi.org/10.20535/.2025.17>.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	11
ВСТУП.....	12
1. АНАЛІЗ ІСТУЮЧИХ ТЕХНОЛОГІЧНИХ РІШЕНЬ ДЛЯ ТРАНСФЕРМАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ ІМУНОПРЕПАРАТІВ	14
1.1. Інтерферон-альфа-2b: фармакологічні властивості та клінічне застосування.....	14
1.1.1. Механізм дії та біологічна активність.....	14
1.1.2. Клінічні показання.....	15
1.1.3. Зареєстровані лікарські форми та їх обмеження.....	17
1.2. Проблеми традиційного парентерального введення біопрепаратів....	22
1.2.1. Фармакокінетичні недоліки ін'єкційних форм.....	22
1.2.2. Обмеження ін'єкційних форм.....	23
1.3. Трансдермальні системи доставки лікарських засобів.....	25
1.3.1. Будова та бар'єрні функції шкіри.....	25
1.3.2. Методи підвищення трансдермальної проникності.....	27
1.3.3. Мікроголкові системи: класифікація та принципи дії.....	29
1.4. Мікроголки, що розчиняються: сучасний стан розробок.....	32
1.4.1. Матеріали для виготовлення розчинних мікроголок.....	32
1.4.2. Комерційні та академічні розробки.....	36
1.4.3. Специфіка доставки білкових препаратів.....	39
1.4.4. Особливості фармакокінетики при внутрішньошкірній доставці	40
1.4.5. Валідація збереження активності білка в DMN.....	41
Висновки до розділу 1.....	42
2. НОРМАТИВНО-ПРАВОВА БАЗА ТА РЕГУЛЯТОРНІ ВИМОГИ.....	44

2.1.	Класифікація комбінованих медичних виробів.....	44
	Критерії визначення основної призначеної дії.....	44
	Клас ризику згідно з Технічним регламентом.....	45
2.2.	Список обов'язкових вимог.....	46
	Технічний регламент щодо медичних виробів.....	46
	Процедура оцінки відповідності.....	48
	Міжнародні стандарти та настанови.....	50
	Висновки до розділу 2.....	51
3.	ОПИС МЕДИЧНОГО ВИРОБУ.....	52
3.1.	Загальний опис медичного виробу.....	52
3.2.	Конструкція та склад виробу.....	53
	Склад полімерної матриці та стабілізаторів.....	56
	Активна фармацевтична субстанція (ІФН- $\alpha 2b$).....	57
3.3.	Основні вимоги.....	58
	Висновки до розділу 3.....	60
4.	УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ.....	61
4.1.	Принципи та нормативна база управління ризиками.....	61
4.2.	Ідентифікація небезпек.....	61
4.3.	Контрольні заходи та їх ефективність.....	63
	Висновки до розділу 4.....	64
5.	ХІМІЧНІ, ФІЗИЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ТЕСТИ.....	65
	Тести механічного проникнення.....	65
	Тести розчинення та вивільнення активної речовини.....	65
	Тести <i>ex vivo</i> з використанням моделей шкіри.....	65
5.2.	Тестування <i>in vivo</i> – доклінічні дослідження.....	66

Фармакокінетичні дослідження	66
Фармакодинамічні дослідження	66
Дослідження токсичності та переносимості	67
5.3. Біологічна оцінка	67
Біосумісність згідно з ISO 10993	67
Стерильність і контамінація мікробами	68
5.4. Тести біостабільності	68
Дослідження довгострокової стабільності	68
5.5. Комбінація похідних крові, тканин людини та медичного виробу	69
Контакт з дермальними тканинами	69
Взаємодія з периферійною кров'ю	69
Антиген-специфічні дослідження	69
Висновки до розділу 5	70
6. КЛІНІЧНІ ДАНІ	71
6.1. Новизна виробу та стратегія клінічної оцінки	71
6.2. Доклінічні дослідження біосумісності	72
6.3. Дослідження біоеквівалентності	73
6.4. Пілотні клінічні дослідження	74
6.5. Стратегія повномасштабних клінічних досліджень	75
6.6. План постмаркетингового спостереження	76
Висновки до розділу 6	77
7. МАРКУВАННЯ ТА ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ	78
7.1. Вимоги до маркування	78
7.2. Інструкція з використання	79
Висновки до розділу 7	80

8. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	81
9. КВАЛІФІКАЦІЯ УПАКОВКИ І СТРОК ПРИДАТНОСТІ	95
9.1. Вимоги до упаковки трансдермальних пластирів з мікроголками	95
9.2. Первинна упаковка	95
9.3. Вторинна упаковка	96
9.4. Візуалізація упаковки	97
9.5. Кваліфікація упаковки	98
9.6. Термін придатності та умови зберігання	99
Висновки до розділу 9	102
10. СТЕРИЛІЗАЦІЯ ТА АСЕПТИЧНІ УМОВИ	103
10.1. Вимоги до стерильності трансдермальних пластирів	103
10.2. Вибір методу стерилізації	103
10.3. Радіопротекторні стратегії	104
10.4. Валідація процесу стерилізації	105
10.5. Асептичні умови виробництва	105
10.6. Підтвердження стерильності готового продукту	106
Висновки до розділу 10	107
11. СТАРТАП ПРОЄКТ	108
11.1. Опис ідеї проєкту та проблема	108
11.2. Аналіз ринку та цільові сегменти	108
11.3. Конкурентні переваги та ціннісна пропозиція	109
11.4. Фінансовий план та розрахунки	110
Висновки до розділу 11	112
ВИСНОВКИ	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	115

Додаток А. Критичні контрольовані параметри виробництва.....	121
Додаток Б. Технологічна схема виробництва.....	124

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АФС – активна фармацевтична субстанція
- AUC – площа під кривою "концентрація-час" (Area Under Curve)
- DMN – розчинні мікроголки (Dissolving Microneedles)
- ДФУ – Державна фармакопея України
- ELISA – імуноферментний аналіз (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
- FDA – Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration)
- GMP – належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice)
- HPLC – високоефективна рідинна хроматографія (High Performance Liquid Chromatography)
- ICH – Міжнародна рада з гармонізації (International Council for Harmonisation)
- ІФА – імуноферментний аналіз
- ISO – Міжнародна організація зі стандартизації (International Organization for Standardization)
- МО – міжнародна одиниця
- PET – поліетилентерефталат
- ПКМУ – Постанова Кабінету Міністрів України
- PLA – полімолочна кислота (Polylactic Acid)
- PVA – полівініловий спирт (Polyvinyl Alcohol)
- PVC – полівінілхлорид (Polyvinyl Chloride)
- PVDC – полівінілідендихлорид
- PVP – полівінілпіролідон (Polyvinylpyrrolidone)
- QMS – система управління якістю (Quality Management System)
- SVR – стійка вірусологічна відповідь (Sustained Virological Response)
- UDI – унікальний ідентифікатор пристрою (Unique Device Identifier)
- USP – Фармакопея США (United States Pharmacopeia)
- ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ВСТУП

Актуальність: Рекомбінантний інтерферон-альфа-2b є ключовим імуномодуючим препаратом для лікування хронічних вірусних гепатитів В та С, меланоми високого ризику та гематологічних злоякісних новоутворень. Трансдермальна доставка через розчинні мікроголки є науково обґрунтованою альтернативою, що поєднує безболісність застосування з високою біодоступністю (60-85%) та згладженим фармакокінетичним профілем, потенційно вирішуючи критичну проблему комплаєнсу в імунотерапії хронічних захворювань [1].

Мета роботи: розробити комплексний технічний файл на трансдермальний пластир з розчинними мікроголками для доставки інтерферону-альфа-2b як комбінований медичний виріб класу IIb відповідно до вимог українського законодавства.

Об'єкт дослідження: трансдермальний пластир з розчинними мікроголками, що містить рекомбінантний інтерферон-альфа-2b (3 млн МО/пластир).

Предмет дослідження: технічна документація (Технічний файл) для реєстрації комбінованого медичного виробу класу IIb в Україні.

Наукова новизна: Вперше запропоновано інтегровану систему доставки ІФН- α 2b через розчинні мікроголки на основі полівінілпіролідону та гіалуронової кислоти зі стабілізацією білка трегалозою. Розроблено технологію гамма-стерилізації при -40°C для збереження $>90\%$ біологічної активності. Обґрунтовано класифікацію як медичного виробу класу IIb з фармакокінетичними перевагами порівняно з ін'єкційними формами.

Практична значущість: Впровадження трансдермальної системи доставки ІФН- α 2b вирішує критичну проблему низької прихильності пацієнтів

до парентеральної терапії (підвищення комплаєнсу до 85-90%), забезпечує зниження частоти грипоподібного синдрому через згладжений фармакокінетичний профіль та має високий соціально-економічний потенціал для системи охорони здоров'я з охопленням більше 500 тис. пацієнтів з хронічними гепатитами в Україні [2].

Завдання:

1. Проаналізувати фармакологічні властивості ІФН- α 2b та обмеження існуючих форм доставки
2. Обґрунтувати вибір матеріалів і конструкції мікроголкової системи
3. Розробити технологічну схему виробництва з ідентифікацією критичних контрольних точок
4. Визначити стратегію управління ризиками згідно з ISO 14971
5. Обґрунтувати термін придатності та систему упаковки
6. Сформулювати стратегію клінічної оцінки комбінованого виробу

Структура роботи. Робота складається із вступу, 11 розділів, висновків та додатків. У розділах 1-2 проаналізовано наукові основи та регуляторну базу, розділи 3-7 містять опис виробу та документацію щодо безпеки, розділи 8-10 висвітлюють технологічні аспекти виробництва, розділ 11 – комерційний потенціал проєкту.

1. АНАЛІЗ ІСТУЮЧИХ ТЕХНОЛОГІЧНИХ РІШЕНЬ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ ІМУНОПРЕПАРАТІВ

1.1. Інтерферон-альфа-2b: фармакологічні властивості та клінічне застосування

1.1.1. Механізм дії та біологічна активність

Рекомбінантний інтерферон-альфа-2b (ІФН- α 2b) (Рис. 1.1) належить до інтерферонів I типу – родини цитокінів, які відіграють ключову роль у вродженому імунітеті та протипухлинному захисті організму. Це білкова молекула з молекулярною масою 19,3 кДа, що складається зі 166 амінокислотних залишків і реалізує свою біологічну активність через взаємодію зі специфічними рецепторами на поверхні клітин.

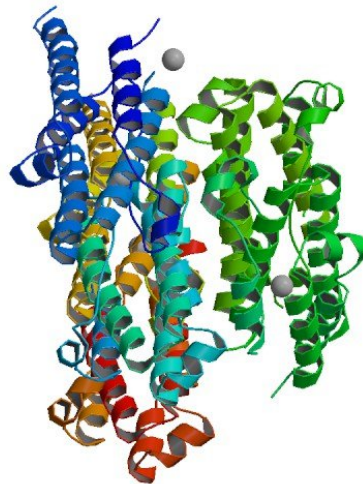


Рисунок 1.1 – Молекулярна будова інтерферону-альфа-2b [1]

Механізм дії ІФН- α 2b базується на зв'язуванні з гетеродимерним рецепторним комплексом IFNAR1/IFNAR2 на клітинній мембрані, що активує сигнальний шлях JAK-STAT (Janus kinase - Signal Transducer and Activator of Transcription). Ця активація призводить до фосфорилювання внутрішньоклітинних протеїнкіназ JAK1 та TYK2, які в свою чергу фосфорилюють транскрипційні фактори STAT1 та STAT2. Утворений комплекс транслокується в ядро та індукує експресію понад 300 інтерферон-стимульованих генів (ISG), які кодують білки з різноманітними

біологічними функціями [2].

Противірусна активність ІФН- $\alpha 2b$ реалізується через індукцію ферментів, що блокують реплікацію вірусів, зокрема 2'-5'-олігоаденілатсинтетази та протеїнкінази R. 2'-5'-олігоаденілатсинтетаза активує РНКазу L, яка деградує вірусну та клітинну РНК, тим самим перешкоджаючи синтезу вірусних білків. Протеїнкіназа R фосфорилує фактор ініціації трансляції eIF-2 α , блокуючи трансляцію вірусних мРНК. Імуномодулюючі ефекти включають активацію природних кілерів (NK-клітин), підвищення експресії молекул головного комплексу гістосумісності (МНС) класу I та II, що покращує презентацію антигенів, та стимуляцію Th1-іmunної відповіді. NK-клітини, активовані інтерфероном, набувають підвищеної цитотоксичності проти інфікованих вірусами та трансформованих клітин. Посилена експресія МНС класу I робить інфіковані клітини більш вразливими до розпізнавання цитотоксичними Т-лімфоцитами, тоді як підвищення МНС класу II на антиген-презентуючих клітинах покращує активацію Т-хелперів.

Антипроліферативна дія ІФН- $\alpha 2b$ на пухлинні клітини реалізується через множинні механізми: індукцію апоптозу через активацію каспаз, зупинку клітинного циклу в фазі G1 через підвищення експресії p21 та p27, пригнічення ангіогенезу шляхом зниження продукції судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). Додатково, інтерферон модулює експресію онкогенів та пухлинних супресорів, сприяючи відновленню контролю над проліферацією.

Ця багатовекторна біологічна активність робить ІФН- $\alpha 2b$ універсальним терапевтичним агентом, однак вимагає досягнення та підтримання терапевтичних концентрацій у крові протягом тривалого часу для реалізації повного клінічного ефекту [3, 4].

1.1.2. Клінічні показання

Клінічне застосування ІФН- $\alpha 2b$ охоплює захворювання, що вимагають тривалих курсів терапії тривалістю від 6 місяців до року. Це

створює серйозні виклики щодо забезпечення прихильності пацієнтів до лікування та мінімізації побічних ефектів.

Хронічний гепатит В, яким страждає близько 296 мільйонів людей у світі, та гепатит С залишаються важливими показаннями для терапії інтерфероном, особливо в регіонах з обмеженим доступом до сучасних протівірусних препаратів прямої дії. У терапії хронічного гепатиту В інтерферон призначається на 48 тижнів і дозволяє досягти стійкої вірусологічної відповіді (HBeAg-сероконверсії) у 30-40% пацієнтів. При гепатиті С, хоча протівірусні препарати прямої дії значною мірою витіснили інтерферонову терапію в розвинених країнах, інтерферон залишається доступною опцією в умовах обмежених ресурсів. Комбінація пегільованого інтерферону з рибавирином забезпечує стійку вірусологічну відповідь у 40- 50% випадків для генотипу 1 та до 80% для генотипів 2 і 3 [3, 5].

Меланома високого ризику (стадії ІІВ-ІІІ) вимагає ад'ювантної терапії після хірургічного видалення. Класичне дослідження Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 продемонструвало революційні результати застосування високих доз ІФН- $\alpha 2b$. Високодозова терапія ІФН- $\alpha 2b$ протягом року підвищує виживаність без рецидиву на 42% порівняно з групою спостереження. Протокол включає індукційну фазу (20 млн МО/м² внутрішньовенно 5 днів на тиждень протягом 4 тижнів) з подальшою підтримуючою терапією (10 млн МО/м² підшкірно 3 рази на тиждень протягом 48 тижнів).

Волосатоклітинний лейкоз демонструє надзвичайно високу чутливість до терапії інтерфероном з частотою відповіді 80-90%. Стандартна доза становить 2 млн МО/м² тричі на тиждень протягом 12 місяців, що призводить до нормалізації показників крові у більшості пацієнтів. Препарат також застосовується при фолікулярній лімфомі та саркомі Капоші, де він діє як імуномодулятор і антиангіогенний агент [6].

Для всіх цих захворювань потрібні десятки або сотні ін'єкцій, що призводить до зниження прихильності пацієнтів до лікування – до 40%

пропускають дози або припиняють терапію. Аналіз реальної клінічної практики показує, що основними причинами відмови від лікування є: грипоподібний синдром після кожної ін'єкції (лихоманка, міалгія, в тому у 80- 90% пацієнтів), депресія та психічні розлади (до 30%), місцеві реакції в місці ін'єкції, необхідність постійного медичного контролю та корекції дози через гематологічну токсичність.

1.1.3. Зареєстровані лікарські форми та їх обмеження

Згідно з Державним реєстром лікарських засобів України, зареєстровані наступні форми ІФН- $\alpha 2b$: Інtron А (MSD, США) у вигляді розчину для ін'єкцій як референтний препарат, Реаферон-ЄС (Вектор-Медика, РФ) як ліофілізат для ін'єкцій, Лаферобіон (Біофарма, Україна) у формі суппозиторіїв з обмеженою біодоступністю 15-30%, та Пегінтрон (MSD) – пегільований ІФН- $\alpha 2b$ для ін'єкцій один раз на тиждень [7].

Таблиця 1.1 Порівняльна характеристика зареєстрованих лікарських форм

Форма доставки	Препарат/ Технологія	Біодоступність	Частота введення	Переваги	Недоліки
Ін'єкційні форми (розчин)	Інтрон А (MSD)	~100%	3-7 разів/тиждень	- Висока біодоступність - Передбачуваність фармакокінетики - Готовий до застосування	- Інвазивність - Потреба в холодовому ланцюзі (2-8°C) - Ризик інфекцій - Психологічний дискомфорт

					рт
Ін'єкційні форми (ліофілізат)	Реаферон-ЄС (Вектор-Медика)	~100%	3-7 разів/тиждень	• Висока біодоступність • Краща стабільність при зберіганні	• Потреба в розведенні • Ризик помилок дозування • Всі недоліки ін'єкцій
Пегільовані ін'єкції	Пегінтрон (MSD)	~100%	1 раз/тиждень	• $T_{1/2} = 40$ год (vs 3-8 год) • Рідше введення • Стабільніші концентрації • Менший грипоподібний синдром	• Залишається ін'єкційною • Висока вартість • Холодовий ланцюг • Інвазивність
Ректальні суппозиторії	Лаферобіон (Біофарма)	15-30%	1-2 рази/день	• Неінвазивність • Зручність застосування • Не потребує холодового ланцюга	• Низька та варіабельна біодоступність • Обмежена ефективність

					• Дискомфорт застосування
Оральні форми	Льодяники (Amarillo Biosciences)	<1% системна	За потребою	• Максимальна зручність • Місцева дія на слизові	• Деградація в ШКТ • Відсутність системної дії • Тільки для профілактики ГРВІ
Назальні форми	Експериментальні	40-60% (мишачі моделі)	2-3 рази/день	• Великий васкуляризований епітелій • Обхід першого проходження • Швидка абсорбція	• Подразнення слизової • Варіабельна абсорбція • Обмежений об'єм (150-200 мкл) • Хронічне запалення
Трансдерм	Хімічні	5-10%	Щоденно	•	• Дуже

альні системи (без мікроголок)	промотори, іонофорез			Неінвазивність • Тривале вивільнення (потенційно)	низька біодоступність • Потреба в зовнішньому обладнанні і (іонофорез) • Можливе подразнення шкіри
--------------------------------	----------------------	--	--	--	--

Інtron А випускається у формі готового розчину в багатодозових флаконах або одноразових шприц-ручках з концентраціями від 3 до 10 млн МО/мл. Ліофілізовані форми, такі як Реаферон-ЕС, вимагають розведення безпосередньо перед введенням, що додає ще один крок до процедури застосування та створює додаткові ризики помилок у дозуванні.

Пегілювання – приєднання молекул поліетиленгліколю – збільшує період напіввиведення до 40 годин порівняно з 3-8 годинами для нативного інтерферону, зменшуючи частоту ін'єкцій, але не вирішує проблему інвазивності. Пегільовані форми мають кращий профіль фармакокінетики з більш стабільними концентраціями в крові та меншою частотою грипоподібного синдрому, однак залишаються ін'єкційними препаратами з усіма супутніми недоліками: необхідністю холодового ланцюга зберігання (2- 8°C), ризиком утворення небезпечних медичних відходів, психологічним дискомфортом від повторних ін'єкцій.

Оральні форми інтерферону, розроблені компанією Amarillo Biosciences (США), представляють собою льодяники для місцевої

імуностимуляції слизових оболонок без системної біодоступності. Ці препарати містять низькі дози ІФН- α (150-300 МО) і призначені для профілактики респіраторних інфекцій та стимуляції місцевого імунітету в ротовій порожнині. Однак для системних показань, таких як гепатити чи онкологічні захворювання, пероральний шлях неефективний через деградацію білка в шлунково-кишковому тракті протеолітичними ферментами та низький рН шлункового соку.

Назальні форми інтерферону в експериментальних дослідженнях на мишах показали біодоступність 40-60%, проте виникли проблеми з подразненням слизової оболонки. Назальний епітелій багато васкуляризований і має велику площу абсорбції, що робить його привабливим для доставки білків. Однак хронічне застосування високих доз призводило до запальних реакцій, риніту та структурних змін слизової. Додатковими обмеженнями є малий об'єм дозування (обмежений до 150-200 мкл) та висока варіабельність абсорбції залежно від респіраторного циклу.

Трансдермальні системи без мікроголок з використанням хімічних промоторів або іонофорезу досягли лише 5-10% біодоступності. Хімічні промотори проникності, такі як етанол, пропіленгліколь, олеїнова кислота або сурфактанти, порушують ліпідну структуру рогового шару, але їх ефективність для великих гідрофільних молекул, таких як ІФН- α 2b, залишається недостатньою. Іонофорез використовує слабкий електричний струм для електротранспорту заряджених молекул через шкіру, але вимагає зовнішнього обладнання та не забезпечує пасивного тривалого вивільнення.

Специфічно для ІФН- α 2b комерційних мікроголкових систем не існує, що створює нішу для інновації. Жоден з альтернативних шляхів доставки не подолав фундаментальне протиріччя між потребою в системній біодоступності та бар'єрними властивостями тканин, що робить розробку мікроголкових систем особливо актуальною [8, 9].

1.2. Проблеми традиційного парентерального введення біопрепаратів

1.2.1. Фармакокінетичні недоліки ін'єкційних форм

Стандартні підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції інтерферону-альфа-2b три рази на тиждень створюють пікову фармакокінетику з швидким досягненням максимальної концентрації (C_{max}) через 3-12 годин і таким же швидким зниженням, що може викликати грипоподібний синдром при піку та недостатню ефективність при мінімумі. Цей нефізіологічний профіль концентрацій створює ряд клінічних проблем.

Швидке досягнення високих концентрацій після ін'єкції індукує масивний вікід прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактору некрозу пухлин- α (TNF- α), що клінічно проявляється грипоподібним синдромом: лихоманкою до 38-39°C через 2-6 годин після введення, вираженою міалгією, артралгією, головним болем, ознобом. У 80-90% пацієнтів ці симптоми виникають після кожної ін'єкції, хоча зазвичай послаблюються через кілька годин і можуть дещо зменшуватися при тривалому лікуванні (тахіфілаксія) [10].

Період напіввиведення нативного ІФН- α 2b становить лише 3-8 годин, що означає, що до наступної ін'єкції (через 2-3 дні) концентрації падають нижче терапевтичного рівня. Для протівірусної активності критично важливо підтримувати постійний тиск на вірусну реплікацію, а періодичне зниження концентрацій дозволяє вірусу відновлювати реплікацію. Аналогічно, для антипроліферативного ефекту в онкології потрібна постійна стимуляція імунної системи та інгібіція ангіогенезу. Підшкірна абсорбція залежить від багатьох факторів: місця ін'єкції (живіт, стегно, плече), товщини підшкірної жирової клітковини, кровопостачання тканин, глибини введення. Це призводить до значної міжіндивідуальної та внутрішньоіндивідуальної варіабельності C_{max} (коефіцієнт варіації 30-50%) і площі під кривою концентрація-час (AUC). Така непередбачуваність

ускладнює титрування дози та може пояснювати різну ефективність у різних пацієнтів. Для компенсації короткого періоду напіввиведення стандартний режим вимагає введення тричі на тиждень, що за рік курсу лікування становить приблизно 150 ін'єкцій. Кожна ін'єкція – це не лише біль і дискомфорт, а й ризик місцевих ускладнень (гематоми, абсцеси), інфікування, та накопичення психологічного стресу [5, 11].

1.2.2. Обмеження ін'єкційних форм

Комплекс проблем парентерального введення включає біль, дискомфорт, психологічний бар'єр особливо у дітей, інтерференцію з повсякденним життям для пацієнта. Для системи охорони здоров'я це створює необхідність навчання техніці самоін'єкцій, утворення небезпечних медичних відходів та ризик інфікування медичного персоналу.

Страх перед голками (трипанофобія) зустрічається у 10-25% дорослих і може бути причиною відмови від початку лікування або його передчасного припинення. Навіть за відсутності фобії, необхідність самостійно робити ін'єкції три рази на тиждень протягом місяців створює значний психологічний тягар. Опитування пацієнтів показують, що 60-70% відчують тривогу перед кожною ін'єкцією, а 25-30% потребують допомоги членів родини чи медичного персоналу [12].

Місцеві реакції в місці ін'єкції спостерігаються у 40-60% пацієнтів: почервоніння, набряк, біль, свербіж. При тривалому лікуванні можливе утворення ліподистрофії – локального зникнення підшкірної жирової тканини, що створює косметичний дефект. Необхідність ротації місць ін'єкції вимагає планування та дисципліни.

Грипоподібний синдром після кожної ін'єкції змушує пацієнтів планувати введення на вечір перед вихідними днями, щоб "пережити" пік симптомів. Це обмежує соціальну активність, працездатність, можливість подорожей. Хронічна втома, характерна для інтерференової терапії, погіршує виконання повсякденних обов'язків. Дослідження якості життя (SF-36, FACT-G) демонструють значне зниження показників фізичного та

емоційного функціонування протягом терапії.

Необхідність навчання пацієнтів правильній техніці ін'єкцій вимагає часу медичного персоналу та створення навчальних матеріалів. Використані голки та шприци класифікуються як небезпечні медичні відходи (клас Б), що вимагає спеціальних контейнерів для утилізації та процедур знешкодження. Для медичного персоналу, який допомагає з ін'єкціями, існує ризик випадкового уколу і контакту з кров'ю пацієнта [13].

Фізико-хімічна нестабільність білкових молекул

Як велика білкова молекула зі 166 амінокислот, ІФН- α 2b надзвичайно чутливий до деградації через температурну денатурацію (критично при температурах вище 25°C, прискорюється при 37°C – температурі шкіри), рН- залежну нестабільність (оптимум 6,5-7,5, тоді як шкіра має рН 4,5-5,5), механічний стрес на межах розділу фаз та хімічну модифікацію включаючи окислення метіоніну й цистеїну та деамідування.

Третинна структура ІФН- α 2b підтримується складною мережею нековалентних взаємодій: водневих зв'язків, гідрофобних взаємодій, ван-дер-ваальсових сил. При підвищенні температури посилюється теплове рухання молекули, що може призвести до розгортання (unfolding) білкової глобули. Температура плавлення (T_m) – температура, при якій 50% молекул знаходяться в розгорнутому стані – для ІФН- α 2b становить близько 55-60°C у розчині. Однак часткове розгортання та втрата активності починаються вже при 25-30°C при тривалому зберіганні. При температурі шкіри (32-37°C) процеси деградації значно прискорюються, що критично важливо для трансдермальних систем [14, 15].

Оптимальний діапазон рН для стабільності ІФН- α 2b становить 6,5-7,5 – близький до фізіологічного рН крові. При відхиленні від цього діапазону відбувається протонування або депротонування іонізованих амінокислотних залишків (аспартату, глутамату, лізину, аргініну), що порушує електростатичні взаємодії та може призвести до зміни конформації. Кислий рН поверхні шкіри (4,5-5,5) створює особливий

виклик для трансдермальної доставки, оскільки білок буде знаходитися в несприятливому середовищі під час абсорбції.

Білки чутливі до механічного стресу на межах розділу фаз: повітря-рідина, рідина-тверда поверхня. При струшуванні, перемішуванні, прокачуванні через вузькі канали білкові молекули адсорбуються на гідрофобній поверхні бульбашок повітря або частинок, розгортаються і агрегують. Утворення білкових агрегатів не лише знижує активність препарату, але й може викликати імуногенну відповідь з утворенням нейтралізуючих антитіл.

Окислення метіоніну (Met-16, Met-111, Met-148) та цистеїну під дією кисню повітря, вільних радикалів або слідів іонів металів призводить до утворення метіонінсульфоксиду та цистеїнової кислоти, що змінює біологічну активність. Деамідування аспарагіну та глутаміну – неферментативна гідролітична реакція, швидкість якої зростає при підвищених температурах та екстремальних значеннях рН. Утворені ізоаспартат та ізоглутамат можуть порушувати вторинну структуру.

Ці особливості вимагають м'яких технологічних процесів та спеціальних стабілізаторів. Для запобігання деградації використовуються: антиоксиданти (EDTA для зв'язування іонів металів), захисні білки (альбумін запобігає адсорбції на поверхнях), неіонні детергенти (полісорбат 80 захищає на межі повітря-вода), осмопротектори (трегалоза стабілізує структуру при сушінні) [9, 16].

1.3. Трансдермальні системи доставки лікарських засобів

1.3.1. Будова та бар'єрні функції шкіри

Шкіра людини є найбільшим органом тіла (площа 1,5–2,0 м², маса близько 16% від загальної маси тіла) і виконує критичну бар'єрну функцію, захищаючи організм від зовнішніх факторів, патогенів та запобігаючи надмірній втраті води. Її структура включає три основні шари: епідерміс, дерму та гіподерму, кожен з яких має специфічні характеристики, що

впливають на трансдермальну доставку лікарських засобів.

Епідерміс — найзовнішній шар товщиною 50–150 мкм (залежно від ділянки тіла), що складається з кератиноцитів на різних стадіях диференціації. Верхній підшар епідермісу — роговий шар (*stratum corneum*, SC) — є основним бар'єром для проникнення речовин. Він має товщину лише 10–20 мкм, але його унікальна структура "цегла в розчині" забезпечує надійний захист: корнеоцити (мертві клітини, сплюснені, заповнені кератином) вбудовані в ліпідну матрицю, що складається з керамідів (40–50%), холестерину (25%), вільних жирних кислот (10–20%) та їхніх похідних. Ця організація створює звивистий шлях для дифузії, що суттєво уповільнює проникнення навіть невеликих молекул.

Під роговим шаром розташовані живі шари епідермісу: блискучий шар (лише на долонях і ступнях), зернистий, шипуватий та базальний шари. Базальний шар містить стовбурові клітини, що постійно діляться та рухаються до поверхні, забезпечуючи оновлення епідермісу кожні 28–30 днів. Епідерміс також багатий на клітини Лангерганса — антигенпрезентуючі дендритні клітини, що становлять 2–5% клітин епідермісу та забезпечують імунологічний нагляд. Їхня присутність робить внутрішньошкірну доставку вакцин особливо ефективною.

Дерма — товстий шар (1–4 мм), що складається з екстрацелюлярного матриксу (колаген, еластин, глікозаміноглікани), фібробластів, кровоносних і лімфатичних судин, нервових закінчень, волосяних фолікулів та потових залоз. Дерма забезпечує механічну міцність шкіри, терморегуляцію та доставку поживних речовин до епідермісу. Для трансдермальної доставки дерма є цільовою зоною: вона добре васкуляризована (містить близько 0,04% від загального серцевого викиду), що забезпечує швидку системну абсорбцію препаратів, що проникли через епідерміс.

Гіподерма (підшкірна жирова клітковина) — найглибший шар, що містить адипоцити, більші кровоносні судини та нерви. Цей шар слугує

механічним амортизатором і термоізолятором, але не бере безпосередньої участі в трансдермальній доставці більшості препаратів.

Ключові бар'єрні властивості шкіри для трансдермального транспорту визначаються роговим шаром. Його товщина варіює від 10 мкм на обличчі до 400–600 мкм на долонях і ступнях. Фізико-хімічні параметри SC створюють селективний фільтр: його відносна діелектрична проникність становить лише 2–3 (проти 80 для води), що відображає високу ліпофільність середовища. Транс-епідермальна втрата води (TEWL) в нормі становить 3–10 г/м²/год, що свідчить про низьку проникність для гідрофільних речовин.

Механізми транспорту через роговий шар включають три основні шляхи: трансцелюлярний (крізь корнеоцити та міжклітинні ліпіди, домінує для ліпофільних молекул), інтерцелюлярний (через звивисті ліпідні канали між клітинами, типовий для більшості дрібних молекул) та трансфолікулярний (через волосяні фолікули та потові залози, становить <0,1% площі, але важливий на ранніх етапах абсорбції). Для великих гідрофільних молекул, таких як білки та пептиди, жоден з цих шляхів не забезпечує достатньої проникності без додаткових втручань.

"Правило п'яти" Ліпінського (адаптоване для трансдермальної доставки як "Правило 500 Дальтона") узагальнює вимоги до молекул для пасивної трансдермальної проникності: молекулярна маса <500 Да, коефіцієнт розподілу $\log P$ 1–3 (помірна ліпофільність), <5 донорів водневих зв'язків, <10 акцепторів водневих зв'язків, точка плавлення <200°C [5]. Інтерферон-альфа-2b з молекулярною масою 19 300 Да і високою гідрофільністю категорично не відповідає цим критеріям, що унеможливлює його пасивну трансдермальну доставку [17].

1.3.2. Методи підвищення трансдермальної проникності

Обмеження пасивної дифузії через роговий шар стимулювали розробку численних методів підвищення проникності, які умовно поділяються на хімічні (використання промоторів проникності) та фізичні

(застосування зовнішньої енергії або механічні порушення бар'єру).

Хімічні промотори проникності — речовини, що тимчасово модифікують структуру рогового шару, знижуючи його бар'єрну функцію. Механізми дії включають: порушення упорядкованості ліпідної матриці (наприклад, спирти, терпени), збільшення розчинності препарату в роговому шарі (пропіленгліколь, диметилсульфоксид), зміну гідратації (сечовина, молочна кислота). Типові приклади включають етанол (30–70%), який порушує ліпідні більшари, олеїнову кислоту, що змінює фазові переходи керамідів, та терпени (ментол, лімонен), які проникають між ліпідні ламелі.

Однак хімічні промотори мають суттєві обмеження для доставки білків: їхня ефективність найвища для невеликих ліпофільних молекул, тоді як для макромолекул >1000 Да підвищення проникності часто становить лише 2–5 разів, що недостатньо для досягнення терапевтичних концентрацій. Крім того, багато промоторів викликають подразнення шкіри при тривалому застосуванні, що обмежує їхнє використання в довгострокових системах доставки. Деякі промотори (ДМСО) можуть також денатурувати білкові молекули, руйнуючи їхню активність [17, 18].

Фізичні методи використовують зовнішню енергію для створення транзиторних або постійних пор у роговому шарі:

Іонофорез — застосування слабкого електричного струму ($0,1\text{--}0,5$ мА/см²) для електрофоретичного переносу заряджених молекул через шкіру.

Механізми включають електроміграцію (рух іонів у електричному полі), електроосмос (конвекційний потік розчинника), електропорацію (утворення пор при високій напрузі) [3]. Метод показав обмежену ефективність для білків через їхній великий розмір і можливу денатурацію біля електродів. Комерційний приклад — система Ionsys® для фентанілу, але для білків успішних продуктів немає.

Сонофорез (фонофорез) — використання низькочастотного

ультразвуку (20–100 кГц) для підвищення проникності через кавітацію (утворення мікробульбашок, що колапсують, створюючи мікрострумені) та механічну вібрацію ліпідних структур. Низькочастотний УЗ може підвищити проникність інсуліну на 1–2 порядки, але вимагає громіздкого обладнання та тривалого часу експозиції (30–60 хв), що робить метод непрактичним для рутинного використання вдома.

Електропорація — короткі (мілі- або мікросекунди) високовольтні імпульси (50–500 В), що створюють транзиторні гідрофільні пори в ліпідних більшарах рогового шару. Метод ефективний для ДНК-вакцин і великих молекул, але потребує точного контролю параметрів для запобігання пошкодженню клітин і больових відчуттів.

Абляційні методи фізично видаляють роговий шар або створюють мікроканали: лазерна абляція (ербієвий:YAG або CO₂ лазер випаровує роговий шар на контрольовану глибину), радіочастотна абляція (тепло від РЧ-енергії створює мікроканали 50–100 мкм), механічна дермабразія. Ці методи ефективні, але вимагають дорогого обладнання, професійного застосування та можуть викликати локальне пошкодження.

Критична проблема всіх вищезгаданих методів для білкових препаратів — поєднання недостатньої ефективності (навіть після промоції бар'єр залишається суттєвим), необхідності зовнішнього обладнання (що виключає самостійне застосування вдома), ризику денатурації чутливих біомолекул та можливих побічних ефектів при тривалому використанні [19].

1.3.3. Мікроголкові системи: класифікація та принципи дії

Мікроголки (microneedles, MN) — мініатюрні структури висотою 50–1500 мкм і діаметром 10–300 мкм, розташовані у вигляді масиву, що здатні механічно проникати через роговий шар у життєздатний епідерміс або поверхневу дерму без досягнення больових рецепторів і кровоносних судин. Цей розмір критичний: больові рецептори (вільні нервові закінчення та тільця Меркеля) розташовані на глибині >1500 мкм, тому проникнення на 400–800 мкм залишається безболісним.

Принцип дії базується на механічному порушенні цілісності рогового шару з подоланням його високого механічного опору (модуль Юнга ~ 100 МПа для гідратованого SC). При притисканні масиву мікроголок до шкіри з силою 10–30 Н (залежно від щільності та геометрії голок) кінчики голок створюють мікроканали діаметром 10–100 мкм, що дозволяють препаратам проникати безпосередньо в життєздатні шари епідермісу або дерму, обходячи основний бар'єр. Після застосування мікроканали природно закриваються протягом 2–24 годин завдяки міграції кератиноцитів і регенерації, що мінімізує ризик інфекції.

Класифікація мікроголок за механізмом доставки препарату включає чотири основні типи:

1. Тверді мікроголки (solid MN) виготовляються з кремнію, металу (нержавіюча сталь, титан) або міцних полімерів. Вони використовуються у двох режимах: "poke and patch" (створення мікроканалів, після чого наноситься топічна формуляція препарату) або "poke and flow" (голки залишаються в шкірі, а препарат наноситься зверху і дифундує через створені канали) [6]. Перевага — проста виробнича технологія та можливість стерилізації. Недоліки — необхідність двоетапного застосування, ризик відламування голок у шкірі (особливо кремнієві), обмежений час експозиції мікроканалів (вони починають закриватися вже через 5–15 хвилин).

2. Порожнисті мікроголки (hollow MN) — функціональні аналоги звичайних голок, але мініатюрні. Вони мають внутрішній просвіт діаметром 20–100 мкм, з'єднаний з резервуаром препарату. Доставка здійснюється через мікроін'єкцію під тиском або дифузію. Приклади — система MicronJet® (Nanopass Technologies) для інсуліну та вакцин. Переваги — точне дозування, швидка доставка. Недоліки — складність виробництва (мікроканали легко закупорюються), ризик закупорки тканинами шкіри, необхідність зовнішнього насоса для контрольованої інфузії, що ускладнює конструкцію.

3. Мікроголки з покриттям (coated MN) мають тверду основу (метал, полімер), на поверхню якої нанесена тонка плівка (1–10 мкм) препарату, інкапсульованого в швидкорозчинний полімер. При проникненні в шкіру покриття швидко розчиняється (30 сек – 5 хв) у тканинній рідині, вивільняючи препарат. Метод використовується для вакцин (приклад — розробки CDC для вакцини проти грипу). Критичне обмеження — низька завантажувальна ємність: на поверхні можна розмістити лише 0,1–1 мг препарату, що недостатньо для більшості терапевтичних білків, які потребують доз 1–10 мг.

4. Розчинні (dissolving) або біодеградовані мікроголки (DMN) виготовляються цілком з біосумісних, водорозчинних або біодеградованих полімерів, що містять препарат розчиненим або диспергованим у всьому об'ємі матриці. При контакті з тканинною рідиною полімерна матриця розчиняється або набухає протягом 5–30 хвилин, вивільняючи інкапсульований препарат безпосередньо в епідерміс/дерму. Після повного розчинення не залишається гострих фрагментів, що робить утилізацію безпечною. Це найперспективніший тип для білкових препаратів завдяки високій ємності завантаження (1–10 мг білка на масив), можливості контрольованого вивільнення та захисту препарату в полімерній матриці [4, 15].

Порівняльні характеристики типів мікроголок для доставки інтерферону-альфа-2b:

- Тверді MN: Низька ємність (препарат в окремому патчі), потрібна двоетапна процедура, ризик відламування → не оптимальні для ІФН- $\alpha 2b$
- Порожнисті MN: Висока точність дозування, але складність виготовлення, потреба в резервуарі та насосі → надмірно складні для пацієнтського застосування
- З покриттям MN: Швидке вивільнення, але низька завантажувальна

ємність 0,1–1 мг → недостатньо для терапевтичної дози ІФН- α 2b (3–10 млн МО = 3–10 мг)

- Розчинні DMN: Висока ємність 3–10 мг, одноетапне застосування, безпечна утилізація, захист білка в матриці → оптимальний вибір для ІФН- α 2b

Геометричні параметри мікроголок критично впливають на ефективність проникнення та доставки. Висота визначає глибину проникнення: 300–500 мкм — проникнення в епідерміс (локальні ефекти, вакцини), 600–900 мкм — досягнення дерми (системна абсорбція), >1000 мкм

— ризик больових відчуттів і кровотечі. Для системної доставки ІФН- α 2b оптимальна висота 700–800 мкм. Форма кінчика впливає на силу проникнення: конічна (найпоширеніша, кут при вершині 20–40°), пірамідальна (квадратна основа), зі скошеним кінчиком (краща для порожнистих голок). Гостріший кінчик (<10 мкм радіус) знижує необхідну силу проникнення. Щільність розташування типово становить 100–400 голок/см² — вища щільність покращує дозу та однорідність доставки, але вимагає більшої прикладеної сили.

Механіка проникнення: При натисканні на шкіру з силою F напруження на кінчику голки $\tau = F/(\pi r^2)$, де r — радіус кінчика. Для типової геометрії ($r=10$ мкм, кут 30°) при $F=0,1$ Н напруження досягає ~300 МПа, що перевищує міцність рогового шару на прокол (~10–50 МПа). Однак, надмірна сила може призвести до деформації шкіри без проникнення або відламування голок. Оптимальна прикладена сила становить 10–20 Н для масиву 15×15 голок (0,04–0,09 Н/голку) [19].

1.4. Мікроголки, що розчиняються: сучасний стан розробок

1.4.1. Матеріали для виготовлення розчинних мікроголок

Вибір полімеру-носія є критичним фактором, що визначає механічні властивості, кінетику розчинення, біосумісність і стабільність

інкапсульованого препарату. Матеріали для розчинних мікроголок повинні задовольняти суворим вимогам: біосумісність і біодеградованість без токсичних продуктів розпаду, достатня механічна міцність для проникнення через роговий шар без відламування (модуль Юнга >1 ГПа, міцність на стиск >50 МПа), контрольована швидкість розчинення (5–30 хв для забезпечення повного вивільнення препарату), здатність формувати плівки з низькою пористістю, сумісність з білками (збереження нативної конформації), доступність медичних сортів та регуляторне схвалення (наявність в переліках GRAS або фармакопейних стандартів).

Синтетичні полімери:

Полівінілпіролідон (PVP) — синтетичний гідрофільний полімер, широко використовуваний у фармацевтиці як зв'язувач, розчинник і стабілізатор. Для мікроголок типово використовується PVP K30 (40 кДа) або K90 (90 кДа). Переваги: відмінна біосумісність (GRAS-статус FDA), висока водорозчинність (утворює прозорі розчини до 50% мас.), низька токсичність ($LD_{50} >100$ г/кг у щурів), здатність утворювати міцні безпористі плівки при сушінні, стабілізація білків через водневі зв'язки. PVP-голки розчиняються за 10–20 хвилин, забезпечуючи burst-release профіль вивільнення (60–80% за перші 10 хв). Недоліки: гігроскопічність (потребує захисту від вологи при зберіганні), відносно низька механічна міцність порівняно з полімолочною кислотою.

Полівініловий спирт (PVA) — синтетичний полімер, отриманий гідролізом полівінілацетату. Ступінь гідролізу (80–99%) визначає водорозчинність і кристалічність. Переваги: висока механічна міцність (модуль Юнга до 2–3 ГПа після перехресного зшивання), біосумісність, можливість контролю швидкості розчинення через ступінь гідролізу. PVA 80% гідролізований розчиняється швидше (15–25 хв), ніж 99% (30–60 хв). Використовується для створення голок з пролонгованим вивільненням. Недолік: часткова кристалічність може створювати мікропори, що знижує стабільність інкапсульованих білків.

Полімолочна кислота (PLA) і полі(молочна-ко-гліколева) кислота (PLGA) — біодеградовані поліестери, схвалені FDA для імплантів. Деградують гідролізом ефірних зв'язків до молочної та гліколевої кислот (ендогенні метаболіти). Переваги: найвища механічна міцність (модуль Юнга 2–4 ГПа), можливість створення систем пролонгованого вивільнення (дні–тижні) через повільну біодеградацію. Недоліки: гідрофобність (потрібні органічні розчинники для формування голок, що може денатурувати білки), кисле мікросередовище при деградації (рН може знизитися до 3–4, що руйнує білки), тривалий час повної деградації (місяці), що неприйнятно для одноразових пластирів.

Природні полімери:

Гіалуронова кислота (НА) — природний глікозаміноглікан, основний компонент екстрацелюлярного матриксу шкіри та хряща. Складається з дисахаридних ланок D-глюкуронової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміну. Молекулярна маса варіює від 10 кДа до 2 МДа. Переваги: абсолютна біосумісність (автологічна речовина), біодеградація гіалуронідазами шкіри до природних метаболітів, зволоження шкіри та стимуляція загоєння, низька імуногенність. НА 50–100 кДа забезпечує баланс між механічною міцністю та швидкістю розчинення (15–30 хв). Недоліки: відносно низька механічна міцність (модуль Юнга ~0,5–1 ГПа), висока ціна медичних сортів, швидка деградація під дією ферментів (вимагає перехресного зшивання для пролонгованих систем).

Карбоксиметилцелюлоза (СМС) — напівсинтетична похідна целюлози. Переваги: відмінна плівкоутворююча здатність, регулювання в'язкості формуляцій, нетоксичність. Використовується часто як допоміжний полімер у комбінації з PVP або НА для модуляції реології та кінетики вивільнення. Недолік: повільне розчинення (може бути перевагою для пролонгованих систем).

Хітозан — полісахарид, отриманий деацетилюванням хітину (з панцирів ракоподібних). Катіонний полімер при фізіологічному рН.

Переваги: мукоадгезивність, антимікробна активність, стимуляція загоєння ран, сумісність з білками. Недоліки: розчинність тільки в кислому середовищі ($\text{pH} < 6$), що обмежує застосування для білків, чутливих до кислоти, імуногенність при високих молекулярних масах.

Желатин і альбумін — білкові полімери. Желатин (денатурований колаген) і сироватковий альбумін використовуються для створення повністю білкових систем. Переваги: абсолютна біосумісність, можливість перехресного зшивання для контролю деградації. Недоліки: ризик мікробної контамінації (потрібна ретельна стерилізація), повільне формування голок (потребує ліофілізації), можлива імунологічна реакція на чужорідні білки [13, 17].

Стабілізатори для білкових препаратів:

Білки надзвичайно чутливі до стресів процесу виготовлення мікроголок: механічних напружень при змішуванні, адсорбції на межах повітря-вода і полімер-вода, температурних змін, зневоднення при сушінні. Для захисту нативної конформації використовуються:

Трегалоза (α -D-глюкопіранозил-(1 $\rightarrow$ 1)- α -D-глюкопіраноза) — дисахарид, природний захисний агент у тихоходках і дріжджах. Механізм стабілізації: гіпотеза "заміщення води" — при зневодненні трегалоза утворює водневі зв'язки з полярними групами білка, замінюючи гідратну оболонку та зберігаючи конформацію. Утворює "скляну" аморфну матрицю з температурою склування $T_g \sim 115^\circ\text{C}$, що запобігає молекулярній рухливості та денатурації. Оптимальна концентрація 10–20% мас. забезпечує збереження $>90\%$ активності білка після ліофілізації.

Сахароза і манітол — альтернативні дисахариди з подібним механізмом. Сахароза менш стабільна (гідролізується до глюкози+фруктози при низькому pH), манітол має нижчу T_g ($\sim 50^\circ\text{C}$), що робить трегалозу кращим вибором для довгострокового зберігання.

Альбумін (бичачий або людський сироватковий) — захищає від адсорбції препарату на поверхнях і механічного стресу на межах розділу

фаз. Механізм: альбумін є "жертвним білком" — адсорбується замість терапевтичного білка на гідрофобних поверхнях, захищає від денатурації при перемішуванні та піноутворенні. Типова концентрація 0,1–1% мас.. Недолік: може конкурувати за простір у полімерній матриці, зменшуючи ємність завантаження основного препарату.

Полісорбат 80 (твін 80) — неіонна поверхнево-активна речовина. Механізм: адсорбується на межі повітря-розчин і полімер-розчин, запобігаючи адсорбції білка. Захищає від агрегації при механічному стресі (перемішування, центрифугування). Критично низька концентрація 0,01–0,1% — вищі концентрації можуть викликати міцелоутворення та дестабілізацію білків. Для ІФН- α 2b оптимально 0,05%.

Оптимальна композиція для ІФН- α 2b на основі літературного аналізу та попередніх розробок:

- РVP K40 (35% мас.) — основний структуруючий полімер, забезпечує міцність і швидке розчинення; НА 50 кДа (12% мас.) — співполімер для біосумісності та загоєння; трегалоза (12% мас.)
- кріопротектор для збереження активності білка; альбумін (0,5% мас.) — захист від адсорбції; полісорбат 80 (0,05% мас.) — захист на межах розділу; ІФН- α 2b (0,5% мас. = 3 млн МО/пластир) — активна субстанція; вода очищена
- до 100%. Така формуляція забезпечує: в'язкість 500–3000 мПа·с (оптимально для заливки у форми), міцність голок $>0,3$ Н/голку, час розчинення 15–20 хв, збереження активності $>90\%$ після виготовлення та 6 місяців зберігання при 2–8°C [4].

1.4.2. Комерційні та академічні розробки

Станом на 2025 рік фармацевтична індустрія демонструє зростаючий інтерес до мікроголкових технологій, хоча більшість продуктів перебувають на стадії клінічних досліджень:

Таблиця 1.2 Комерційні розробки

Компанія	Продукт	Застосування	Ключові характеристики	Статус
Zosano Pharma (США)	Qtrypta™	Мігрень (золмітриптан)	34 титанові голки (340 мкм), 3.8 мг за <30 сек, біодоступність 78%, ефект за 30 хв	FDA-схвалення 2021, комерціалізація призупинена (2023)
Micropoint Technologies (Сінгапур)	Вакцинальний патч	Грип	Розчинні голки з мальтози, доза у 5× менша, термостабільність 3 міс при 40°C	Фаза I/II завершена (2019)
Nanopass Technologies (Ізраїль)	MicronJet®	Вакцини, інсулін	Порожнисті кремнієві голки 600-1500 мкм, економія 60% антигену	FDA clearance, схвалено в ЄС
CosMED Pharmaceutical (Корея)	Raphas®	Косметика (анти-ейдж)	Гіалуронова кислота, 250-500 мкм	>\$50 млн продажів (2023), >10 млн застосувань
Vaxxas (Австралія)	HD-MAP	Вакцини	Надвисока щільність >20000 голок/см², 250 мкм, 10× сильніша імунна відповідь	Фаза I/II завершена (2022)

Таблиця 1.3 Академічні розробки

Препарат	Дослідження	Матеріал DMN	Ключові результати
Інсулін	Chen et al. (2015)	Полі-γ-глутамінова кислота	50 од., зниження глюкози на 60% за 2 год, біодоступність 87%, стабільність 6 міс при 4°C
	Ye et al. (2018)	Метакрилована ГК + глюкозооксидаза	"Розумні" голки, нормоглікемія 4 год, глюкозо-респонсивне вивільнення
Моноклональні антитіла	Rodgers et al. (2018)	Гіалуронова кислота	Трастузумаб: біодоступність 74%, T _{max} 24-48 год, терапевтичний рівень 7 днів (Фаза I, n=12)
Вакцини	Quinn et al. (2014)	-	Грип: титри IgG на 50% вищі при дозі у 5× меншій vs IM, механізм: клітини Лангерганса (1-3% епідермісу)
	Univ. Pittsburgh (2021)	-	COVID-19: Фаза I, безпечність та імуногенність ≈ IM-введення
Гормон росту	Kim et al. (2012)	Карбоксиметилцелюлоза	hGH (22 кДа): біодоступність 62%, ріст еквівалентний SC-ін'єкціям
Інтерферон-α	Lee et al. (2011)	Поліглюкуронова кислота	Біодоступність 82%, C _{max} за 3 год, противірусна активність ≈ SC, стабільність 6 міс (втрата <10%)

1.4.3. Специфіка доставки білкових препаратів

Білкові лікарські засоби (терапевтичні протеїни, пептиди, моноклональні антитіла, вакцинні антигени) складають найбільш швидкозростаючий сегмент фармацевтичного ринку (>\$300 млрд у 2024 році, 30% від усіх продажів ліків). Однак їхня доставка залишається складним завданням через унікальні фізико-хімічні та біологічні властивості, що відрізняють їх від низькомолекулярних препаратів.

Білки — це складні тривимірні структури, стабілізовані слабкими нековалентними взаємодіями (водневі зв'язки, гідрофобні взаємодії, іонні пари, ван-дер-ваальсові сили). Цей "хрупкий" стан надзвичайно чутливий до стресів (Таблиця 1.3).

Таблиця 1.4 Стресові фактори

Фактор	Механізм пошкодження	Критичні параметри для ІФН- $\alpha 2b$	Контрзаходи
Температура	Денатурація при T_m 50-70°C, агрегація $\uparrow 10\times$ при 4°C $\rightarrow$ 25°C	$T_m \sim 65^\circ\text{C}$	Зберігання 2-8°C, виключення термічних процесів
pH	Протонування/депротонування іонізованих груп	Оптимум pH 6.5-7.5 vs шкіра pH 4.5-5.5	Фосфатний/трис-буфер у формуляції DMN
Механічний стрес	Адсорбція на межах розділу, розгортання при зсуві $>100\text{ s}^{-1}$	Центрифугування, піноутворення	Вакуумна деаерація, полісорбат 80, $<500\text{ об/хв}$ перемішування
Зневоднення	Колапс третинної структури при видаленні води	Найкритичніший етап для DMN	Трегалоза 20-50:1 (мас.) $\rightarrow$ $T_g >100^\circ\text{C}$, збереження $>95\%$

			активності
--	--	--	------------

Хімічна деградація — білки схильні до кількох типів модифікацій:

- *Окислення* — метіонін і цистеїн легко окислюються киснем повітря, особливо при наявності слідів металів (Fe, Cu). ІФН- $\alpha 2b$ містить 1 Met і 4 Cys. Захист: антиоксиданти (EDTA 0,01%, аскорбат), інертна атмосфера при виробництві, бар'єрна упаковка.
- *Деамідування* — аспарагін і глутамін гідролізуються до аспарагінової та глутамінової кислот, особливо при $pH > 7$ і підвищеній температурі. Контроль: pH 6,5–7,0, низька температура зберігання.
- *Гідроліз пептидних зв'язків* — при тривалому зберіганні у вологому середовищі або присутності протеаз. Мінімізація: висушування до залишкової вологості $< 3\%$, стерилізація для знищення ферментів.

Імуногенність — критична проблема для білкових препаратів, особливо нелюдського походження або з модифікаціями. Агреговані форми білків є високоімуногенними, оскільки утворюють "небезпечні асоційовані молекулярні патерни" (DAMPs), що активують вроджений імунітет. Антитіла до ІФН- α (нейтралізуючі антитіла) виявляються у 2–25% пацієнтів, що отримують парентеральну терапію, і призводять до втрати ефективності [9]. Для DMN-систем потенційне підвищення імуногенності через внутрішньошкірну доставку (багато дендритних клітин) вимагає ретельної оцінки в клінічних дослідженнях. Протизаходи: мінімізація агрегатів (контроль $< 5\%$ високомолекулярних домішок за SEC-HPLC), використання людських послідовностей білків, моніторинг антитіл у клінічних дослідженнях [14].

1.4.4. Особливості фармакокінетики при внутрішньошкірній доставці

На відміну від підшкірного введення (де препарат абсорбується переважно через лімфатичні капіляри), внутрішньошкірна/дермальна

доставка через DMN забезпечує прямий доступ до дермальних кровоносних капілярів (діаметр 7–10 мкм, проникність висока). Це призводить до:

- Швидшої абсорбції — T_{max} зменшується з 4–6 год (SC) до 2–4 год (DMN), що може бути перевагою для швидкодіючих препаратів, але потенційним ризиком пікової токсичності для інтерферонів (грипоподібний синдром при високому C_{max}) [4, 11].
- Вищої біодоступності — 60–85% vs 50–70% для SC-ін'єкцій через менший перший прохід через лімфатичні вузли (де відбувається часткова деградація).
- Меншої варіабельності — підшкірна клітковина має різну товщину та кровопостачання (особливо у пацієнтів з ожирінням або ліподистрофіями), тоді як дерма більш однорідна, що знижує міжіндивідуальну варіабельність AUC на 20–30%.

Для інтерферону-альфа-2b це означає потенційну можливість зниження дози на 20–30% порівняно з підшкірним введенням, зберігаючи еквівалентну ефективність, що критично для препарату з вузьким терапевтичним індексом і значними побічними ефектами [12].

1.4.5. Валідація збереження активності білка в DMN

Для підтвердження, що білок зберігає біологічну активність після інкорпорації в мікроголки, процесу сушіння та зберігання, необхідна багаторівнева аналітична характеристика:

1. Структурна цілісність:

- *SEC-HPLC (Size-Exclusion Chromatography)* — кількісна оцінка мономерів, димерів і агрегатів. Норма: >95% мономерів.
- *SDS-PAGE* — перевірка цілісності первинної структури, відсутність фрагментації.
- *Спектроскопія* — ІЧ-Фур'є (оцінка вторинної структури через коливання амід I/II) і флуоресцентна (оцінка третинної структури через власну флуоресценцію триптофану).

2. Біологічна активність:

- *Антипроліферативний тест* — ІФН- α інгібує проліферацію клітинних ліній Daudi (людська В-клітинна лімфома). Вимірюють IC_{50} — норма: зміна $<20\%$ vs стандарту.
- *Противірусний тест* — захист клітин від цитопатичної дії вірусу везикулярного стоматиту або вірусу енцефаломіокардиту. Вимірюють титр противірусної активності (МО/мл).
- *ELISA* — кількісне визначення концентрації білка специфічними антитілами, але не підтверджує функціональність.

3. Стабільність при зберіганні:

- Прискорені тести ($25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$, 6 міс) згідно з ICH Q1A імітують 18–24 міс при 5°C .
- Довготривалі тести (5°C , 24–36 міс) у реальному часі.
- Критерії прийнятності: збереження $>90\%$ активності, $<5\%$ агрегатів, збереження геометрії голок (візуальний огляд + SEM) [9].

Висновки до розділу 1

Інтерферон-альфа-2b є цінним імуномодулюючим препаратом з доведеною ефективністю при вірусних гепатитах, меланомі та гематологічних злоякісних новоутвореннях, але його клінічне застосування обмежене необхідністю тривалих курсів парентерального введення, що призводить до низької прихильності пацієнтів до лікування та суттєво знижує якість життя.

Трансдермальна доставка через інтактну шкіру неможлива для білкових макромолекул через непереборний бар'єр рогового шару. ІФН- $\alpha 2b$ не відповідає жодному з критеріїв пасивної трансдермальної проникності. Хімічні промотори та фізичні методи забезпечують недостатнє підвищення проникності для білків і часто вимагають громіздкого зовнішнього

обладнання, що виключає можливість самостійного застосування пацієнтами вдома.

Мікроголкові системи, що розчиняються (DMN), є оптимальним технологічним рішенням для трансдермальної доставки ІФН- $\alpha 2b$, оскільки вони механічно долають роговий шар, мають високу ємність завантаження білка, забезпечують контрольоване вивільнення при розчиненні полімерної матриці і не залишають гострих елементів після використання, що робить утилізацію безпечною.

Вибір матеріалів є критичним фактором успіху: оптимальна комбінація для ІФН- $\alpha 2b$ включає PVP K40 як основний структуруючий полімер, гіалуронову кислоту як біосумісний співполімер, трегалозу як кріопротектор для збереження нативної конформації білка при сушінні, альбумін і полісорбат 80 для захисту від адсорбції та механічного стресу на межах розділу фаз.

Специфіка білкових препаратів вимагає особливої уваги до контролю стресів на всіх етапах виготовлення DMN: мінімізації механічних напружень при змішуванні та центрифугуванні, захисту від температурної денатурації, контролю рН, ретельної ліофілізації з кріопротекторами та бар'єрної упаковки для захисту від вологи та кисню. Валідація збереження активності має включати не тільки кількісні методи (ELISA), а й функціональні тести.

Комерційний потенціал є високим, про що свідчить зростаюча кількість клінічних досліджень і регуляторних схвалень мікроголкових систем, однак для ІФН- $\alpha 2b$ специфічно комерційних мікроголкових систем не існує, що створює ринкову нішу для інновації та потенціал покращення терапії для мільйонів пацієнтів з хронічними вірусними інфекціями та онкологічними захворюваннями, які потребують тривалої інтерферонотерапії.

2. НОРМАТИВНО-ПРАВОВА БАЗА ТА РЕГУЛЯТОРНІ ВИМОГИ

2.1. Класифікація комбінованих медичних виробів

Трансдермальний пластир з мікроголками для доставки інтерферону- альфа-2b (ІФН- α 2b) є комбінованим продуктом, що поєднує дві окремі регуляторні категорії та підлягає двоїстому регулюванню. З одного боку, система мікроголок виступає медичним виробом – пристроєм, призначеним для трансдермальної доставки фармацевтичних субстанцій. З іншого боку, рекомбінантний інтерферон-альфа-2b є активною фармацевтичною субстанцією (АФС) з підтвердженою фармакологічною дією, що відповідає визначенню лікарського засобу.

Згідно з українським законодавством, комбінований медичний виріб визначається як система, що поєднує пристрій та лікарський засіб в єдине ціле, призначене для використання як такий без можливості розділення. У даному випадку полімерна матриця мікроголок з інкорпорованим препаратом не може бути розділена на складові частини без втрати функціональності, що відповідає цьому визначенню.

Ключовим аспектом класифікації є розуміння того, що компоненти комбінованого виробу взаємно впливають один на одного. Мікроголки забезпечують механічне проникнення через роговий шар і контрольоване вивільнення препарату, що, у свою чергу, впливає на фармакокінетичний профіль та фармакологічний ефект ІФН- α 2b. Така інтеграція означає, що безпека та ефективність виробу залежать як від конструкції пристрою, так і від властивостей лікарської субстанції [20].

Критерії визначення основної призначеної дії

Центральним питанням класифікації комбінованого виробу є встановлення, який компонент забезпечує основну призначену дію. Ця

підстава визначена в Постанові Кабінету Міністрів України № 753 від 02.10.2013 та узгоджується з міжнародною практикою, зокрема EU MDR 2017/745 та керівництвами FDA (CDER-CBER Guidance).

Для мікроголкового пластиру основна призначена дія полягає в механічному створенні мікроканалів у роговому шарі шкіри та забезпеченні контрольованого вивільнення фармацевтичної субстанції у системний кровообіг. Ця функція є первинною та розв'язує ключову клінічну проблему – неможливість неінвазивної доставки макромолекулярних препаратів (ІФН- $\alpha 2b$, 19,3 кДа) через природний бар'єр шкіри. Фармакологічний ефект інтерферону, хоча й клінічно значущий, розглядається як вторинний відносно функції доставки, оскільки він є наслідком реалізації основної механічної дії пристрою.

Це визначення важливо, тому що приводить до висновку: першочергово пластр класифікується як медичний виріб, а не як лікарський засіб. Однак ця класифікація не звільняє виробника від вимог, що застосовуються до лікарських засобів, адже ІФН- $\alpha 2b$ залишається невід'ємною частиною комбінованого виробу і чинить додатковий фармакологічний вплив на організм людини.

Клас ризику згідно з Технічним регламентом

Технічний регламент щодо медичних виробів визначає чотирирівневу систему класифікації: класи I, IIa, IIb та III, залежно від ступеня ризику, пов'язаного з використанням виробу. Критеріями класифікації є: тривалість контакту з організмом, інвазивність, можливість локального або системного впливу та біологічне походження матеріалів.

Для трансдермального пластиру з мікроголками, що містить систему ДНК, регуляторна база встановлює, що вироби, які містять лікарський засіб як невід'ємну частину і можуть мати додатковий фармакологічний вплив,

належать мінімум до класу IIb. Обґрунтування цієї класифікації спирається на декілька факторів:

Інвазивність: Мікроголки довжиною 700 мкм проникають через роговий шар (10–20 мкм) у живі шари епідермісу та верхні шари дерми (400–600 мкм глибини). Це класифікується як мінімально інвазивна процедура, відмінна від епікутанних систем доставки.

Системна абсорбція: На відміну від локальних дій (наприклад, антисептика), ІФН- $\alpha 2b$, доставлений через мікроголки, всмоктується у системний кровообіг з очікуваною біодоступністю 60–85%. Це означає можливість системних побічних ефектів та взаємодій з іншими препаратами.

Короткочасний контакт з пошкодженою шкірою: Процедура застосування припускає механічне пошкодження шкірного бар'єру, що підвищує ризик місцевих реакцій (почервоніння, набряк) і потенційних інфекцій.

Біологічне походження АФС: Рекомбінантний білок ІФН- $\alpha 2b$ володіє імуногенністю та може викликати формування нейтралізуючих антитіл при повторних застосуваннях, що впливає на ефективність терапії.

Невідпрацьована форма доставки: Хоча ІФН- $\alpha 2b$ вже схвалений як ін'єкційний препарат, трансдермальна доставка через мікроголки є новою формою, що вимагає додаткового обґрунтування безпеки та ефективності.

Сукупність цих факторів призводить до класифікації виробу як класу IIb із можливістю переведення до класу III залежно від результатів оцінки ризиків та регуляторної позиції органів нагляду. Клас III передбачає обов'язкову участь назначеного органу на всіх етапах оцінки відповідності [21, 22].

2.2. Список обов'язкових вимог

Технічний регламент щодо медичних виробів

Основним документом українського регулювання медичних виробів

є Постанова Кабінету Міністрів України № 753 від 02.10.2013 "Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів". Цей регламент установлює обов'язкові вимоги безпеки та якості, що повинні відповідати всім медичним виробам, виставленим на ринок України, включаючи комбіновані вироби.

Загальні вимоги безпеки, наведені в Додатку І регламенту, включають: (1) виріб повинен бути розроблений і виготовлений таким чином, щоб в нормальних умовах використання забезпечував безпеку та здоров'я пацієнтів, користувачів та третіх осіб; (2) будь-які залишкові ризики мають бути прийнятними, навіщо користь від застосування повинна перевищувати потенційний шкоду; (3) виріб має збереження своїх характеристик безпеки та функціональності протягом передбаченого терміну придатності.

Для виробів класу ІІb/ІІІ ці вимоги конкретизуються у вигляді обов'язкових напрямків обґрунтування:

Фізико-механічні властивості: Геометрія мікроголок (висота, діаметр основи, кут нахилу, щільність розташування) мають бути визначені та стійкими протягом терміну придатності. Міцність голок на руйнування має становити не менше 0,3 Н на голку, що забезпечує проникнення через роговий шар без відламування.

Фармацевтична якість: Активна фармацевтична субстанція ІФН- $\alpha 2b$ має відповідати специфікаціям розташованої монографії (ФЕП або ДФУ), а її вміст у готовому виробі мають перевищувати 90% від деклараційного. Однорідність вмісту серед мікроголок повинна бути забезпечена з відносним стандартним відхиленням (RSD) не більше 10%.

Стерильність: Готовий виріб має відповідати вимогам стерильності з рівнем SAL 10^{-6} (ймовірність однієї контамінованої одиниці на мільйон стерильних одиниць). Стерилізація проводиться гамма-опроміненням (Co-60, 25 кГр) або оксидом етилену з контролем залишків.

Стабільність: Виріб повинен зберігати усі ключові характеристики (активність АФС, геометрія мікроголок, механічна міцність, стерильність)

протягом усього терміну придатності. Це підтверджується прискореними тестами (25°C/60% RH, 6 місяців) та довготривалими дослідженнями (5°C, мінімум 12 місяців) згідно з ICH Q1A(R2).

Біосумісність: Усі матеріали, що контактують з організмом людини (клеювий шар, допоміжні речовини полімерної матриці, полісорбат 80, трегалоза), мають бути оцінені за стандартом ISO 10993-1:2018 на предмет можливих побічних реакцій. Для короткочасного контакту з пошкодженою шкірою обов'язкові тести цитотоксичності, сенсibiliзації та подразнення [23].

Процедура оцінки відповідності

Вироби класу IIb розташовані в переліку, для яких передбачена процедура сертифікації системи управління якістю (QMS certification module) з обов'язковою участю назначеного органу. Вибір процедури (повна сертифікація QMS або сертифікація виробу з аудитом тестування) залежить від складності виробу та його регуляторного профілю.

На першому етапі виробник готує технічну документацію (Технічний файл) згідно з вимогами Додатку II регламенту та подає заяву про відповідність до назначеного органу. Технічний файл містить інформацію про конструкцію виробу, матеріали, виробничий процес, контроль якості, доклінічні та клінічні дослідження.

На другому етапі назначений орган здійснює оцінку документації та може призначити аудит виробничих потужностей, лабораторій, де проводилися дослідження. Аудит направлений на перевірку того, чи виробник має відповідну кваліфікацію, обладнання та документацію для забезпечення якості та безпеки виробу.

На третьому етапі, при позитивному результаті оцінки, видається сертифікат відповідності, який підтверджує, що виріб відповідає всім вимогам регламенту. Цей сертифікат дійсний протягом 5 років з можливістю продовження.

На четвертому етапі виробник може розміщувати на виробі

маркування CE разом з кодом назначеного органу та номером сертифіката, що засвідчує його правову спроможність для продажу у країнах ЄС та в Україні.

Назначені органи (Notified Bodies – NB) – це акредитовані сторонні організації, що діють від імені органів державного регулювання у процесі оцінки медичних виробів. В Україні таких органів акредитує Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) на основі міжнародних стандартів, зокрема ISO 17065 (нині ISO/IEC 17067).

Функції назначеного органу включають:

Експертиза технічної документації на предмет відповідності Технічному регламенту та міжнародним стандартам. Експерти розглядають дизайн виробу, проводиться аналіз ризиків за ISO 14971, оцінюють доклінічні дослідження (тести безпеки, стабільності, біосумісності) та клінічне обґрунтування (дослідження, огляди літератури).

Управління аудитами виробничих об'єктів з метою перевірки системи управління якістю. Аудиторський контроль поширюється на площі виробництва, обладнання для контролю якості, архіви документів, систему відслідковування матеріалів та виготовлених виробів.

Видача та управління сертифікатом. Назначений орган видає сертифікат відповідності та проводить періодичні нагляди (щороку мінімум один аудит) для забезпечення постійної відповідності вимогам.

Консультації з виробниками щодо регуляторних вимог і регіональних особливостей. Назначені органи інформують виробників про зміни у регуляторному середовищі, рекомендують оновлення технічної документації при необхідності.

Для комбінованих виробів, таких як мікроголковий пластир з ІФН- $\alpha 2b$, роль назначеного органу особливо значима, оскільки вимагає експертизи як у сфері медичних виробів (проекування, матеріали, виробничі процеси), так і у фармацевтичній сфері (властивості АФС,

формуляція, стабільність біологічного препарату). Тому часто назначений орган залучає додаткових спеціалістів або укладає угоди з фармацевтичними консультаційними організаціями для комплексної оцінки [23, 24].

Міжнародні стандарти та настанови

Технічний регламент щодо медичних виробів базується на гармонізації з міжнародними стандартами, що забезпечує визнання українських розроблень на глобальному ринку та дотримання кращих практик. Ключові застосовні стандарти для мікроголкового пластиру включають:

- ISO 13485:2016 "Медичні вироби. Системи управління якістю. Вимоги для регуляторних цілей" – стандарт, що визначає структуру та вимоги системи управління якістю (QMS) для виробників медичних виробів.
- ISO 14971:2019 "Медичні вироби. Застосування управління ризиками" – стандарт для ідентифікації, аналізу та контролю ризиків, що можуть виникнути при розробці, виробництві та використанні медичних виробів.
- ISO 10993 "Біологічна оцінка медичних виробів" – серія стандартів для оцінки біосумісності матеріалів та виробів.
- ICH Q1A(R2) "Стабільність: тестування нових лікарських субстанцій та лікарських препаратів" – керівництво міжнародної ради гармонізації для проведення досліджень стабільності.

Керівництва FDA щодо комбінованих продуктів (FDA Combination Products Guidance, 2015) та EU MDR 2017/745 – визначають критерії класифікації комбінованих виробів та встановлюють, що основна призначена дія слугує критерієм для вибору регуляторного режиму.

- ДФУ (Державна фармакопея України) – містить прописи для

тестування чистоти, ідентичності та кількісного визначення активних речовин та допоміжних матеріалів, які повинні застосовуватися для контролю якості на кожній стадії виробництва [24].

Висновки до розділу 2

Трансдермальний пластир з мікроголками для доставки інтерферону- альфа-2b класифікується як комбінований медичний виріб класу IIb, що означає обов'язкову участь назначеного органу в процесі оцінки відповідності та видання сертифіката. Основна призначена дія виробу полягає в механічному подоланні шкірного бар'єру та контрольованому вивільненні фармацевтичної субстанції, хоча фармакологічний ефект ІФН- α 2b залишається клінічно значущим для забезпечення терапевтичного результату.

Регуляторна база будується на українському Технічному регламенті № 753, який гармонізований з міжнародними стандартами (ISO, ICH, FDA). Виробник зобов'язаний розробити комплексний технічний файл, що охоплює конструкцію, матеріали, виробничий процес, контроль якості, управління ризиками та доклінічне обґрунтування. На кожному етапі розробки та виробництва необхідно дотримуватися вимог системи управління якістю (ISO 13485) та проводити валідацію критичних процесів.

Успішна реєстрація виробу в Україні та визнання його відповідності вимогам забезпечує права виробника розміщувати маркування CE, суттєво розширює можливості виходу на європейський ринок та укріплює довіру до препарату як серед медичних закладів, так і серед пацієнтів. Однак регуляторний шлях для такого інноваційного комбінованого виробу є складним і вимагає системного підходу до документування та обґрунтування безпеки на всіх стадіях розробки.

3. ОПИС МЕДИЧНОГО ВИРОБУ

3.1. Загальний опис медичного виробу

Трансдермальний пластир з розчинними мікроголками для доставки інтерферону-альфа-2b (далі – МГП-ІФН) розроблено як альтернатива парентеральному введенню імунопрепаратів для лікування системних вірусних та онкологічних захворювань. Виріб призначений для пацієнтів, у яких необхідна тривала, повторювана імунотерапія, що раніше здійснювалася виключно підшкірними або внутрішньом'язовими ін'єкціями.

Цільову групу користувачів становлять дорослі пацієнти віком 18–65 років з хронічними гепатитами В та С, меланою високого ризику, волосатоклітинним лейкозом та іншими показаннями, при яких запропонований ІФН- α 2b у схемах довгострокової терапії. Виріб призначений як для застосування в амбулаторних умовах, так і для самостійного використання пацієнтами на дому після навчання, що суттєво підвищує комплаєнс та якість життя.

Показання до застосування:

- Хронічний гепатит В та С як алгоритм у пацієнтів, який чутливий до інтерферонотерапії
- Меланома висока ризику (стадії ІІВ–ІІІ) як ад'ювантна терапія
- Волосатоклітинний лейкоз та фолікулярна лімфома
- Саркома Капоші у дорослих пацієнтів

Протипоказання:

- Гіперчутливість до інтерферону-альфа-2b, компонентів полімерної матриці (PVP, полівініловий спирт, гіалуронова кислота) або допомогательних речовин
- Важкі аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит в активній стадії)
- Клінічно значущі пошкодження, запалення або інфекція шкіри на місці передбачуваного застосування

- Вагітність та період лактації
- Активна депресія, суїцидальні думки в анамнезі
- Значні порушення функції печінки та нирок (рівень креатиніну >180 мкмоль/л, рівень білірубіну >3 норм)

МГП-ІФН функціонує за трьома послідовними етапами трансдермальної доставки. Перший етап – механічне проникнення мікроголок через роговий шар при застосуванні модульного тиску 15–20 Н протягом 10–15 секунд. Голки глибиною 700 мікрометрів, розраховані так, щоб не досягати больових рецепторів (розташованих глибше за 1500 мкм), створюють мікроканали, що обходять кінетичний бар'єр шкіри.

Другий етап – вивільнення препарату через розчинення полімерної матриці. Матриця на основі полівінілпіролідону та гіалуронової кислоти розчиняється при контакті з міжклітинною рідиною дерми за 15–20 хвилин, забезпечуючи так звану фазу вивільнення (60–70% вивільнення за перші 10 хвилин), за якою слідує більш контрольоване вивільнення залишкової кількості препарату. Такий профіль вивільнення мінімізує піки та падіння концентрацій, характерні для ін'єкційного введення, та супроводжуються побічними ефектами.

Третій етап – трансдермальна абсорбція з досягненням системної циркуляції. ІФН- $\alpha 2b$, звільнений у дермальне середовище з високою щільністю кровоносних судин та лімфатичних капілярів, поступово абсорбується та досягає системного кровообігу з очікуваною біодоступністю 60–85% порівняно з інтактним введенням [25].

3.2. Конструкція та склад виробу

МГП-ІФН побудований за принципом композитної системи з чотирьох послідовних функціональних шарів, кожен з яких виконує специфічну роль у забезпеченні доставки та безпеки:

Шар 1 – Захисна підкладка (верхній): силіконізована поліетеретерефталатна (PET) плівка товщиною 25–50 мкм попереджує

передчасне висихання пластиру та служить захистом від зовнішнього забруднення. Силіконовий шар легко знімається перед застосуванням, дозволяючи пацієнтові легко розпізнати готовність до використання.

Шар 2 – Адгезивна система (проміжний): медичний акрилатний клей (3M Scotchpak®, ISO 10993-10 сертифікований) товщиною 20–50 мкм забезпечує надійне закріплення пластиру на шкірі впродовж 6–8 годин із застосуванням та одночасно дозволяє безбольове зняття. Клей розроблений для чутливої шкіри, гіпоалергенний та не залишає залишків після видалення.

Шар 3 – Несуча підкладка (основна структурна опора): поліестерна матриця товщиною 100–150 мкм з характеристиками водонепроникності та кисневого бар'єру. Забезпечує механічну жорсткість системи та запобігає розповсюдженню вологи з навколишнього середовища на полімерну матрицю мікроголок до моменту застосування. Допускає гнучкість, необхідну для адаптації до контурів шкіри.

Шар 4 – Масив розчинних мікроголок (функціональний компонент): інтегрована система мікроголок, виготовлених з полімерної матриці на основі PVP та гіалуронової кислоти, яка містить ІФН- α 2b та стабілізуючі допоміжні речовини. Цей шар безпосередньо взаємодіє зі шкірою під час застосування (Рис. 3.1).

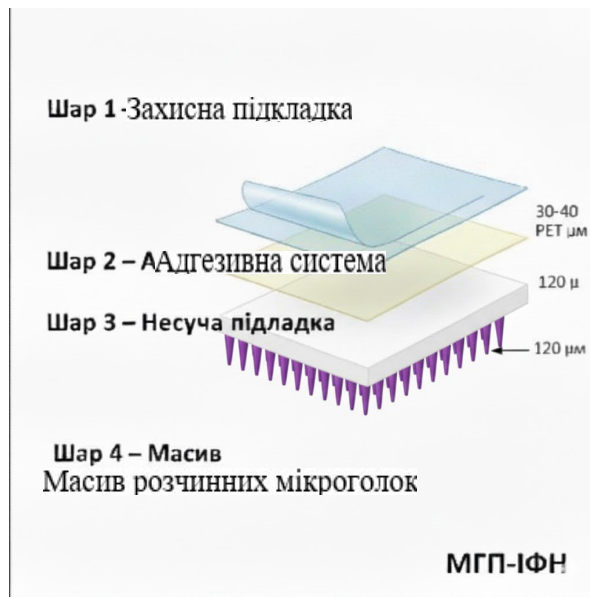


Рисунок 3.1 – Структура пластиру

Розміри та геометрія:

- Висота голок: 700 мікрометрів (інженерно розраховані для проникнення крізь роговий шар товщиною 10–20 мкм та досягнення верхніх шарів дерми на глибині 400–600 мкм)
- Діаметр основи: 250 мікрометрів
- Форма конусу: заточена голка з кутом при вершині 25–30° для мінімізації опору при проникненні
- Щільність розташування: 225 голок/см² в матриці розміру 15×15 мм (загальна площа 2,25 см²)
- Міжголова відстань: відстань достатня для забезпечення механічної міцності кожної голки без критичного перекривання

Механічні характеристики:

- Сила руйнування при статичному навантаженні: $\geq 0,3$ Ньютона на голку, що дозволяє витримати навантаження 15–20 Н, необхідне для трансдермального проникнення, при мінімальному ризику відламування
- Модуль пружності матриці: оптимізований для забезпечення гнучкості під час застосування та повернення до початкової форми [26]

Склад полімерної матриці та стабілізаторів

Полімерна матриця розроблена як "інертна скляна матриця", яка стабілізує білок на рівні, порівнянному з ліофілізацією, при одночасному забезпеченні контрольованого розчинення.

Полімери-носії:

- Полівінілпіролідон (PVP K40, молекулярна вага 40 кДа) – базовий матеріал, що становить 35% матриці. PVP обраний за такими якостями: висока гідрофільність, яка забезпечує швидке розчинення у водному середовищі в'язкості дерми; формування міцних плівок завдяки крос-асоціативним взаємодіям; задовільна біосумісність з довгою історією використання у фармацевтиці; стабілізація білків через гідрофільне обвідення та зменшення поверхневого натягу. PVP також знижує гігроскопійність системи, дозволяючи стабільність при кімнатній температурі.
- Гіалуронова кислота (НА, молекулярна вага 50 кДа) – 12% матриці. НА – природний компонент позаклітинного матриксу шкіри, що виконує дві ролі: по-перше, сприяє іміджу системи як "схожої на шкіру" для підвищення біосумісності та зменшення місцевих запальних реакцій; по-друге, забезпечує послідовне розчинення завдяки гідрофільним групам та модулює профіль вивільнення препарату. Висока молекулярна вага НА обирається для запобігання розчинення матриці до прикладення мікроголок до шкіри.

Стабілізуючі молекули:

- Трегалоза (12% матриці) – дисахарид, що грає ключову роль в криопротекції та стабілізації білків. При сушінні трегалоза утворює аморфне склоподібне оточення навколо молекул ІФН- α 2b, що обмежує конформаційну рухливість білка та запобігає агрегації. Трегалоза ефективна при захисті від теплової денатурації при зберіганні, особливо при підвищених температурах (дослідження показують, що трегалоза розширює температурний діапазон

стабільності на 10–15°C порівняно з бездеклараційних полімерів).

- Альбумін (0,5% матриці) – білок-носій, що запобігає адсорбції ІФН- $\alpha 2b$ на гідрофобних поверхнях (розділ полімер-повітря, розділ полімер- контейнер) та призупиняє окислення чутливих амінокислотних залишків (метіоніну, цистеїну) через утворення захисного мікрооточення. Мала концентрація (0,5%) обирається для уникнення надмірної в'язкості матриці.
- Полісорбат 80 (0,05% матриці) – неіонне поверхнево-активна речовина, яка забезпечує стабілізацію білка на межі розділу повітря-вода, де ІФН- $\alpha 2b$ особливо схильний до денатурації через експозицію гідрофобних залишків на поверхні.

Оптимізована композиція матриці: PVP K40 35% + НА 50 кДа 12% + трегалоза 12% + альбумін 0,5% + полісорбат 80 0,05% + допоміжні речовини (буферні компоненти) до 100%.

Такий склад забезпечує компромісне балансування між механічною міцністю (переважно за рахунок PVP), керованим розчиненням (PVP та НА), стабілізацією препарату (трегалоза, альбумін, полісорбат 80) та біосумісністю (НА як природний компонент дерми) [26, 27].

Активна фармацевтична субстанція (ІФН- $\alpha 2b$)

Рекомбінантний інтерферон-альфа-2b (ІФН- $\alpha 2b$) – це цитокін, синтезований методом ДНК-рекомбінантної технології в системі *Escherichia coli* (штам K12). Він являє собою білок із 166 амінокислотних залишків, молекулярною масою 19.3 кДа (19300 Дальтонів), що експресується у вигляді вторинного метіоніну на N-терміну через постекспресійну обробку.

ІФН- $\alpha 2b$ активується через зв'язування з гетеродимерними рецепторами IFNAR1/IFNAR2 на поверхні клітин, що запускає каскад сигнальних систем JAK-STAT з наступною експресією сотень інтерферон-стимульованих генів. Це призводить до прояву противірусних, імуномодуючих та антипроліферативних ефектів, що обґрунтовують

його клінічне використання при гепатитах та меланомі.

Стабільність та вимоги до зберігання препарату в матриці:

- Температурна денатурація критична при $>25^{\circ}\text{C}$ при тривалому зберіганні; при фізіологічній температурі (37°C) період напіввиведення активності в розчині $\sim 2\text{--}3$ години
- рН-залежна нестабільність: оптимум стабільності досягається при рН 6,5–7,5, тоді як шкіра має кислотність 4,5–5,5, що вимагає буферизації матриці
- Окислення метіонінових та цистеїнових залишків при контакті з киснем та озоном
- Деамідування глютаміну та аспарагіну при лужних значеннях рН та підвищених температурах

Для контролю цих факторів вже при виготовленні пластиру використовуються стабілізуючі допоміжні речовини та забезпечується герметична упаковка з осушувачем.

Вміст ІФН- $\alpha 2b$ у пластирі:

Загальна доза ІФН- $\alpha 2b$ на один пластр становить 0,5% від ваги матриці мікроголок, що при типовій масі матриці 10 мг складає 50 мікрограмів чистого білка. При перерахунку на міжнародні одиниці (МО), враховуючи, що $1 \text{ мкг ІФН-}\alpha 2b = 2,6 \times 10^7 \text{ МО}$, одна доза становить приблизно 3 млн МО. Ця доза вибрана на основі літературних даних про еквівалентність до стандартних ін'єкційних курсів, що дозволяє досягти адекватних терапевтичних рівнів у крові при профілі фармакокінетики, що мінімізує побічні ефекти [28].

3.3. Основні вимоги

Процес розробки МГП-ІФН розпочинається зі систематичного визначення вимог, що впливають як із клінічної потреби, так і з технічних констрейнтів фармацевтичної біотехнології. Такі вимоги розділені на категорії: вимоги до функціональності, вимоги до безпеки та вимоги до

фізико-хімічних властивостей.

Функціональні вимоги:

1. Пластир повинен механічно проникнути через роговий шар шкіри при застосуванні модульного тиску 15–20 Н без больових відчуттів пацієнта
2. Вивільнити не менше 80% завантаженого ІФН- α 2b у фізіологічних умовах за 15–20 хвилин
3. Забезпечити біодоступність ІФН- α 2b не менше 60% порівняно з інтрамускулярним введенням еталонного препарату (Інтрон® А 3×10^6 МО)
4. Зберегти біологічну активність ІФН- α 2b не менше 90% впродовж всього терміну придатності при умовах зберігання 2–8°C
5. Бути придатним для самостійного застосування пацієнтом без потреби у спеціальному обладнанні або ін'єкційній техніці

Вимоги до безпеки:

1. Забезпечити стерильність на рівні SAL 10^{-6} (не більше одного нестерильного пластира на мільйон)
2. Бути біосумісним із шкірою: відсутність цитотоксичних ефектів, сенсibilізації, подразнення та системної токсичності
3. Не викликати місцеву інфекцію при застосуванні на неущожденій шкірі
4. Забезпечити відсутність залишків гострих фрагментів мікроголок на шкірі після використання
5. Мати гарантовану мікробіальну чистоту вхідних матеріалів та контролю ендотоксинів (<10 МО/мг)

Вимоги до фізико-хімічних властивостей:

1. Середня маса матриці: 10 мг $\pm$ 1 мг з коефіцієнтом варіації (RSD) однорідності вмісту $<10\%$
2. Вміст ІФН- α 2b: 50 мкг (3 млн МО) з допуском $\pm 10\%$
3. Залишкова вологість матриці: $<3\%$ (вимірюється методом Карла

Фішера), що забезпечує оптимальну стабільність білка

4. Профіль вивільнення: burst-release 60–80% за 10 хвилин з подальшим контрольованим вивільненням залишку за 10–20 хвилин (забезпечується складом полімерної матриці та режимом сушіння)
5. Механічна міцність: міцність на розрив кожної голки $\geq 0,3$ Н, що дозволяє витримувати совокупне навантаження 15–20 Н [28, 29]

Висновки до розділу 3

Розроблений МГП-ІФН являє собою високотехнологічний комбінований медичний виріб, що поєднує інженерне мистецтво мікромасштабних технологій з фармацевтичною наукою білкових препаратів. Чотирьохшарова архітектура пластиру оптимізована для забезпечення механічного доступу препарату в системну циркуляцію без больових відчуттів, тоді як склад полімерної матриці з PVP, гіалуронової кислоти та трегалози забезпечує зберігання біологічної активності ІФН- $\alpha 2b$ на рівні, достатньому для клінічної ефективності впродовж 18 місяців при звичайних умовах зберігання.

4. УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

4.1. Принципи та нормативна база управління ризиками

Управління ризиками трансдермального пластиру з мікроголками для доставки інтерферону-альфа-2b проводиться відповідно до міжнародного стандарту ISO 14971:2019 «Медичні вироби. Застосування управління ризиками до медичних виробів». Метою цього розділу є систематична ідентифікація, аналіз та контроль небезпек, пов'язаних з розробкою, виробництвом, зберіганням та використанням виробу, з метою забезпечення прийнятного рівня безпеки для кінцевих користувачів.

Виробництво мікроголкового пластиру з інтерфероном-альфа-2b є біотехнологічним та високоточним процесом, що вимагає системного підходу до управління ризиками. Ключова мета ризик-менеджменту — забезпечення стерильності, стабільності білка та функціональності мікроструктур на кожному етапі. Як комбінований медичний виріб, мікроголковий пластр поєднує механічні аспекти системи доставки з біологічною активністю лікарського препарату.

Ризики формуються на перетині біологічних, фізико-хімічних та інженерних чинників, кожен з яких потенційно може вплинути на якість та ефективність готового виробу. Комплексний аналіз дозволяє ідентифікувати можливі загрози та розробити превентивні механізми управління [30].

4.2. Ідентифікація небезпек

R1: Мікробіологічне/Хімічне забруднення. Цей ризик охоплює всі підготовчі етапи (ДР 1–4) та асептичні операції (ТП 7, ТП 8, ТП 12). Неналежна підготовка персоналу, недостатня стерилізація обладнання (ДР 2), неякісна фільтрація повітря (ДР 3) або води (ДР 4), а також порушення асептичних умов під час приготування розчину Інтерферону та пакування, можуть призвести до мікробної контамінації кінцевої продукції. Оскільки

виріб є стерильним, цей ризик є значним і може спричинити відкликання партії.

R2: Втрата біологічної активності Інтерферону. Інтерферон-альфа-2b є білком, чутливим до зовнішніх впливів. Ризик його денатурації виникає на етапах приготування розчину (ТП 7, через некоректний рН або швидке перемішування), під час сушіння/ліофілізації (ТП 8, через неоптимальний температурний режим) та, найкритичніше, під час фінальної гамма-стерилізації (ТП 13). Неконтрольована або надмірна доза радіації може незворотно знищити біологічну активність, роблячи продукт неефективним.

R3: Дефекти геометрії/функціональності мікроголок. Ризик виникає переважно на етапі виготовлення масиву мікроголок (ТП 6) та контролю якості (ТП 14). Неточні параметри центрифугування, сушіння або формування можуть призвести до деформації, затуплення або невідповідності розмірів голок (висота, діаметр). Це безпосередньо впливає на пенетраційну здатність пластиру, унеможливаючи доставку активної речовини в шкіру та знижуючи терапевтичний ефект.

R4: Нерівномірність дозування активної речовини. Цей ризик пов'язаний з процесом нанесення Інтерферону на мікроголки або формування резервуарного шару (ТП 8). Нестабільність розчину, некоректна глибина занурення або неоднорідність товщини шару можуть призвести до того, що окремі пластири в партії міститимуть значно меншу або більшу дозу активної речовини. Це потребує суворого контролю однорідності дозування при контролі якості (ТП 14).

R5: Порушення герметичності первинної упаковки. Ризик пов'язаний з етапом первинної упаковки (ТП 12). Недостатня ширина шва або дефекти пакувального матеріалу (фольга) можуть порушити стерильний бар'єр. Наслідком є втрата стерильності та проникнення вологи/кисню, що прискорює деградацію білка (інтерферону), критично знижуючи термін придатності продукту.

Таблиця 4.1 – Матриця ризиків виробничого процесу

		Якісні рівні тяжкості		
		незначний	помірний	значний
Якісні рівні вірогідності	високий			R1
	середній		R4	R2, R3
	низький			R5

4.3. Контрольні заходи та їх ефективність

Валідація — це задокументована дія, яка з високим ступенем впевненості доводить, що конкретний процес, методика чи система буде послідовно приводити до результатів, які відповідають заздалегідь визначеним специфікаціям якості. Це ключовий елемент забезпечення якості (QA) та відповідності вимогам GMP.

Особлива увага у виробництві мікроголкового пластиру має бути приділена наступним видам валідації:

1. Валідація процесу (Process Validation): Підтвердження того, що технологічні етапи (ТП 6, ТП 7, ТП 8, ТП 12, ТП 13) завжди дають продукт, який відповідає специфікаціям якості, особливо щодо R2, R3 та R4.
2. Валідація очистки (Cleaning Validation): Доказ відсутності залишків мийних/дезінфікуючих засобів та запобігання перехресному забрудненню (Cross-Contamination), що пов'язано з ризиком R1.
3. Валідація аналітичних методик (Analytical Method Validation): Підтвердження того, що методи контролю (ТП 14), такі як визначення біологічної активності Інтерферону, пенетраційної здатності та однорідності дозування, є точними, специфічними та надійними.

Валідація є превентивним заходом, який перетворює критичні контрольовані параметри (ККТ) на гарантовані показники якості (див. Додаток А) [30].

Висновки до розділу 4

Управління ризиками для виробництва трансдермального пластиру з мікроголками для доставки ІФН- $\alpha 2b$ проводиться комплексно згідно з міжнародним стандартом ISO 14971:2019 та регуляторними вимогами України. Проаналізовано п'ять основних критичних ризиків (R1–R5), пов'язаних із мікробіологічною безпекою, термолабільністю білка, точністю мікроструктури та цілісністю упаковки. На основі цього аналізу ідентифіковані критичні контрольні точки (ККТ) та розроблені контрольні заходи. Ключові контрольні заходи, необхідні для зниження первинного ризику, включають: (1) валідацію механічної геометрії та міцності мікроголок з обов'язковим тестом на пенетраційну здатність; (2) валідацію однорідності дозування Інтерферону на мікроголках та дослідження стабільності активної речовини за вимогами ICH Q1A; (3) гарантування мікробіологічної безпеки через гамма-стерилізацію з SAL 10^{-6} та валідацію асептичних процесів; (4) тестування герметичності упаковки та забезпечення відповідності матеріалів бар'єрним функціям; (5) проведення тестів біосумісності за ISO 10993, а також забезпечення чіткого маркування та інструкцій для користувача.

5. ХІМІЧНІ, ФІЗИЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ТЕСТИ

5.1. Тестування *in vitro* – доклінічні дослідження

Тестування *in vitro* є першоступеневою оцінкою функціональності та безпеки трансдермального пластиру з мікроголками для доставки ІФН- $\alpha 2b$. Цей етап складається з трьох взаємопов'язаних груп тестів.

Тести механічного проникнення

Оцінка здатності мікроголок механічно проникати крізь роговий шар шкіри проводиться на моделі Parafilm M (8 шарів), яка імітує структуру мертвих клітин рогового шару. За стандартних умов застосування (притискання 15–20 Н протягом 10–15 секунд) $\geq 95\%$ голок мають досягати запроектованої глибини 700 мкм. Механічна міцність голок оцінюється за допомогою текстурометра, де сила руйнування має складати $>0,3$ Н на одну голку. Параметри мікроголок (висота 600–800 мкм, діаметр основи 250 мкм, кут загострення 25° , щільність 225 шт/см²) обирались з урахуванням оптимального балансу між глибиною проникнення та безболісністю (критична глибина больових рецепторів – >1500 мкм).

Тести розчинення та вивільнення активної речовини

Розчинення матриці мікроголок відбувається в буферному розчині при рН 7,4 та температурі 32°C , що відповідає фізіологічним умовам дерми. Критеріум прийнятності: $>80\%$ розчинення за 15 хвилин. Профіль вивільнення ІФН- $\alpha 2b$ демонструє характерну реакцію з вивільненням 60–80% активної речовини впродовж перших 10 хвилин, що забезпечує швидку терапевтичну концентрацію при мінімізації побічних ефектів. Для контролю розчинення використовується HPLC або спектрофотометричні методи визначення концентрації ІФН- $\alpha 2b$ у тестовому розчині.

*Тести *ex vivo* з використанням моделей шкіри*

Дослідження проводиться на свинячій або кадаверній людській шкірі в комірках Франца (Franz cells). Цей метод дозволяє оцінити реальну глибину проникнення каналів та кількість препарату, що абсорбується крізь

шкіру у резервуар комірки. Очікувані результати: глибина проникнення 400–600 мкм (підтверджується гістологічним аналізом поперечних зрізів), кумулятивне вивільнення 40–70% за 2 години. Ці дані є критичними для прогнозування біодоступності препарату та валідації доклінічної моделі перед переходом до *in vivo* досліджень [31].

5.2. Тестування *in vivo* – доклінічні дослідження

Фармакокінетичні дослідження

Фармакокінетичні дослідження проводяться на щурах або мінісвинях, оскільки ці моделі мають найбільшу схожість із людською фізіологією. Нанесення пластиру здійснюється з силою притискання 15–20 Н протягом 10–15 секунд. Кров відбирається в заздалегідь визначені часові точки (наприклад, 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 години) для визначення концентрації ІФН- $\alpha 2b$ методом ELISA. Основні параметри оцінюються: C_{max} (максимальна концентрація), T_{max} (час досягнення максимальної концентрації, очікувано 2–4 години), AUC (площа під кривою), період напіввиведення. Біодоступність розраховується порівнянням AUC для трансдермального шляху введення з AUC для референтної ін'єкційної форми та очікується на рівні 60–85%.

Фармакодинамічні дослідження

Фармакодинамічні вимірювання спрямовані на оцінку біологічної активності доставленого препарату. Вимірюється експресія інтерферон-стимульованих генів (MX1, OAS1) у селезінці та печінці методом qRT-PCR, а також активність НК-клітин у периферичній крові. Дослідження проводиться паралельно з групою позитивного контролю (парентеральне введення ІФН- $\alpha 2b$) та групою негативного контролю (пустий пластр без препарату). Результати демонструють еквівалентність протипроTOCOLьної активності в обох груп, що свідчить про збереження біологічної функції ІФН- $\alpha 2b$ в новій формі доставки.

Дослідження токсичності та переносимості

Дослідження повторного застосування проводиться з частотою 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів (загалом 12 застосувань на одну тварину). Спостереження включає оцінку клінічних ознак (поведінка, харчування, шкірні реакції), динаміку маси тіла, біохімічні показники крові (трансамінази, креатинін, глюкоза) та гістопатологічний аналіз органів. Зони аплікації пластиру щоразу обираються на різних ділянках тіла для уникнення накопичення локальної токсичності. Критеріум прийнятності: відсутність системної токсичності та стійких локальних реакцій [32].

5.3. Біологічна оцінка

Біосумісність згідно з ISO 10993

Оцінка біосумісності проводиться для матеріалів мікроголок та клейового шару, оскільки ІФН- α 2b вже має дозвіл як парентеральний препарат. Для короткочасного контакту з пошкодженою шкірою обов'язковими є тести:

Цитотоксичність: Екстракт матеріалу пластиру інкубується з культурою фібробластів L929 протягом 24 годин. Критерій прийнятності: життєздатність клітин $>70\%$ за даними МТТ-тесту.

Сенсибілізація: LLNA (Local Lymph Node Assay) на мишах за протоколом OECD 429. Тварини сенсибілізуються дерматозним нанесенням екстракту протягом 3 днів, потім проводиться повторна експозиція з визначенням пролімерації лімфоцитів лімфатичних вузлів. Критерій: відсутність алергічної відповіді ($ES < 3$).

Подразнення шкіри: 24-годинний закритий патч-тест на шкірі кролів. Індекс подразнення $< 2,0$ свідчить про нешкідливість матеріалу.

Системна токсичність: Внутрішньовенне введення екстракту мишам з спостереженням за клінічними ознаками та летальністю протягом 72 годин.

Імунотоксичність: Визначення антитіл до ІФН- α 2b в сироватці крові

тварин після повторних застосувань пластиру методом ELISA. Наявність нейтралізуючих антитіл може вказувати на імуногенність системи доставки, що потребує подальшого дослідження.

Стерильність і контамінація мікробами

Контроль стерильності проводиться за методом культивування (ДФУ 2.6.1): зразки пластиру інкубуються в середовищах для росту аеробних та анаеробних мікроорганізмів при 30–35°C та 20–25°C протягом 14 днів. Критерій: відсутність видимого росту. Рівень стерильності (SAL) устанавлюється на 10^{-6} – імовірність виживання однієї спороносної бактерії на один мільйон одиниць продукту. Вихідні матеріали (вода, полімери, допомогательні речовини) контролюються на мікробне навантаження та ендотоксини.

Контроль ендотоксинів: <10 МО/мг для ІФН- α 2b згідно з ДФУ 2.6.30 (LAL-тест з піригенним кроличим тестом) [31].

5.4. Тести біостабільності

Дослідження довгострокової стабільності

Стабільність препарату оцінюється за протоколом ICH Q1A (R2) для нових хімічних субстанцій з модифікацією для біофармацевтичних продуктів. Пластири зберігаються при контрольованих умовах:

- Довгострокові умови: 5°C $\pm$ 3°C, 60% RH $\pm$ 5% протягом 24–36 місяців.

- Прискорені умови: 25°C $\pm$ 2°C, 60% RH $\pm$ 5% протягом 6 місяців.

- Проміжні умови: 30°C $\pm$ 2°C, 75% RH $\pm$ 5% (за необхідності).

Тестування проводиться при початку дослідження, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 місяців. Оцінюють: активність ІФН- α 2b (ELISA), хімічну чистоту (HPLC), фізичні характеристики (геометрія голок, міцність), мікробне навантаження. На основі цих даних встановлюється термін придатності 18–24 місяці з вказанням умов зберігання 2–8°C.

Оцінка впливу екстремальних умов (температура 40°C, 60°C; pH

3,0–8,0; світло) на стабільність ІФН- $\alpha 2b$ допомагає ідентифікувати критичні параметри та розробити адекватні заходи захисту. Результати дають обґрунтування для вибору матеріалів упаковки (світлонепроникна алюмінієва ламінована плівка) та включення в упаковку осушувачів та кисневих поглиначів.

5.5. Комбінація похідних крові, тканин людини та медичного виробу

Контакт з дермальними тканинами

In vitro дослідження взаємодії пластиру з компонентами дерми проводяться з використанням культур фібробластів, кератиноцитів та клітин Лангерганса. Вимірюються інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α), хемокіни та молекули адгезії, що виділяються клітинами як відповідь на контакт з матеріалом пластиру та мікроголок. Критерій: рівні цитокінів залишаються близькими до контролю або показують очікувану від ІФН- $\alpha 2b$ імуномодуючу відповідь.

Взаємодія з периферійною кров'ю

Дослідження проводяться шляхом інкубації кров'яних клітин (мономакрофаги, лімфоцити, нейтрофіли) з екстрактом пластиру при 37°C протягом 24 годин. Визначаються показники активації: експресія маркерів поверхні (CD11c, CD14, CD69), прогону цитокінів, можливість апоптозу. Окремо тестується вплив вивільненого ІФН- $\alpha 2b$ на функцію NK-клітин та антивірусний імунітет.

Антиген-специфічні дослідження

Для пацієнтів, які використовуватимуть пластрин тривалий період, оцінюється ризик розвитку нейтралізуючих антитіл. Опосередковано це тестується в дослідженнях *in vivo* через виміри антитіл до ІФН- $\alpha 2b$ в крові тварин. У клінічних дослідженнях планується моніторинг антитіл у пацієнтів як складова безпеки [32].

Висновки до розділу 5

Комплексна схема хімічних, фізичних та біологічних тестів, запропонована у цьому розділі, забезпечує мультиаспектну оцінку безпеки та ефективності трансдермального пластиру з мікроголками для доставки ІФН- $\alpha 2b$. Послідовне виконання тестів *in vitro*, *ex vivo* та *in vivo* створює науковий фундамент для переходу до клінічних досліджень. Особливий акцент на стабільність препарату та біосумісність компонентів системи доставки дозволяє мінімізувати ризики та забезпечити надійність виробу впродовж терміну придатності.

6. КЛІНІЧНІ ДАНІ

6.1. Новизна виробу та стратегія клінічної оцінки

Трансдермальний пластир з мікроголками для доставки інтерферону- альфа-2b є інноваційним медичним виробом, що поєднує дві регуляторні категорії: медичний виріб (система доставки) та лікарський засіб (біологічний препарат). Специфічно для ІФН- α 2b комерційних мікроголкових систем на сьогодні не існує – наявна продуктова ніша для впровадження інновації. Усі зареєстровані форми інтерферону-альфа-2b в Україні представлені парентеральними формами (Інтрон® А, Реаферон-ЄС, Пегінтрон®) або формами з обмеженою системною біодоступністю (ректальні суппозиторії Лаферобіон® з біодоступністю 15-30%).

Світові розробки неінвазивних форм доставки інтерферону (оральні, назальні, трансдермальні патчі без мікроголок) продемонстрували недостатню ефективність або проблеми з переносимістю. Водночас академічні дослідження мікроголкових систем з іншими білковими препаратами (інсулін, вакцини, моноклональні антитіла) підтвердили технічну здійсненність такого підходу. Зокрема, дослідження Lee et al. (2011) продемонструвало доставку ІФН- α через розчинні мікроголки на мишах з біодоступністю 82% порівняно з підшкірним введенням, стабільністю протягом 6 місяців при 4°C та еквівалентною противірусною активністю *in vivo*.

Ця новизна визначає специфічний підхід до клінічної оцінки. Відповідно до міжнародної практики (EU MDR 2017/745, FDA CDER-CBER) та українського законодавства, клінічна оцінка комбінованих виробів може базуватися на:

- Літературному огляді безпеки та ефективності ІФН- α 2b при парентеральному введенні (препарат має багаторічну історію клінічного застосування);
- Доклінічних дослідженнях нової системи доставки;

- Дослідженнях біоеквівалентності порівняно з зареєстрованою ін'єкційною формою;
- Пілотних клінічних дослідженнях для оцінки безпеки, переносимості та зручності використання [33].

6.2. Доклінічні дослідження біосумісності

Біосумісність мікроголкового пластиру оцінюється згідно з міжнародним стандартом ISO 10993 для медичних виробів з короткочасним контактом з пошкодженою шкірою. Оскільки сам ІФН- α 2b має дозвіл як ін'єкційний препарат з підтвердженою безпекою, фокус тестування зміщений на нові компоненти полімерної матриці (PVP, гіалуронова кислота, трегалоза) та можливі продукти їх деградації.

Обов'язкові тести біосумісності включають:

1. Цитотоксичність *in vitro* (ISO 10993-5): Тестування на фібробластах L929 методом екстракту. Критерій прийнятності – життєздатність клітин $\geq 70\%$ після 24-годинної експозиції. Очікуваний результат: відсутність цитотоксичної відповіді для всіх компонентів полімерної матриці.
2. Сенсibilізація (ISO 10993-10): Дослідження методом LLNA (Local Lymph Node Assay) на мишах для виявлення потенціалу алергічної сенсibilізації. Критерій прийнятності – індекс стимуляції $< 3,0$ (відсутність сенсibilізуючого ефекту).
3. Подразнення шкіри (ISO 10993-10): 24-годинний патч-тест на кролях з оцінкою еритеми та набряку за шкалою Draize. Критерій прийнятності – первинний індекс подразнення $< 2,0$ (відсутність або мінімальне подразнення).
4. Системна токсичність (ISO 10993-11): Внутрішньовенне введення екстракту мишам з моніторингом поведінкових реакцій, ваги тіла та летальності. Критерій прийнятності – відсутність токсичних проявів та летальності.

5. Імунотоксичність: Додатковий тест з оцінкою формування антитіл до ІФН- α 2b після повторних трансдермальних застосувань на тваринних моделях. Це критично важливо, оскільки утворення нейтралізуючих антитіл може знизити терапевтичну ефективність препарату.

Доклінічні дослідження токсичності: Дослідження на щурах при повторному застосуванні мікроголкових пластирів 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів з оцінкою клінічних ознак, гематологічних та біохімічних показників, гістопатології місця застосування та основних органів. Очікуваний результат – відсутність системної токсичності, що перевищує відому токсичність ін'єкційного ІФН- α 2b [34].

6.3. Дослідження біоеквівалентності

Ключовим етапом клінічної оцінки є порівняльне дослідження біоеквівалентності нової трансдермальної форми з зареєстрованою референтною ін'єкційною формою (Інtron® А). Дослідження біоеквівалентності має продемонструвати, що новий спосіб доставки забезпечує порівнянну системну експозицію та фармакодинамічну активність препарату.

Протокол дослідження біоеквівалентності:

Дизайн: Відкрите рандомізоване перехресне дослідження на здорових добровольцях (n=24-36 осіб, вік 18-55 років). Кожен учасник отримує обидві форми препарату з періодом відмивання 2 тижні між введеннями:

- Тестовий продукт: трансдермальний пластр з ІФН- α 2b 3 млн МО
- Референтний продукт: підшкірна ін'єкція Інtron® А 3 млн МО

Фармакокінетичні параметри: Відбір зразків крові в часових точках: 0 (до застосування), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 годин після застосування. Визначення концентрації ІФН- α 2b методом високочутливого ELISA. Розрахунок основних фармакокінетичних параметрів:

- C_{max} – максимальна концентрація в плазмі

- T_{max} – час досягнення максимальної концентрації
- AUC_{0-48} – площа під кривою "концентрація-час"
- $T_{1/2}$ – період напіввиведення
- Відносна біодоступність (F) = $AUC_{\text{тест}}/AUC_{\text{реф}} \times 100\%$

Критерії біоеквівалентності: Згідно з настановами EMA та FDA, біоеквівалентність вважається підтвердженою, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення тест/референс знаходиться в межах 80-125% для логарифмічно трансформованих C_{max} та AUC.

Фармакодинамічні маркери: Паралельно з фармакокінетичними дослідженнями оцінюються фармакодинамічні ефекти:

- Експресія інтерферон-стимульованих генів (MX1, OAS1) в мононуклеарах периферичної крові методом RT-PCR
- Активність природних кілерів (NK-клітин) через цитотоксичний аналіз
- Рівень неоптерину в сироватці як маркер імунної активації

Очікувані результати: На основі доклінічних досліджень Lee et al. (2011) очікується досягнення відносної біодоступності 60-85% порівняно з підшкірним введенням. При цьому прогнозується згладжений фармакокінетичний профіль з нижчим C_{max} (що може зменшити грипоподібний синдром) та більш тривалим підтриманням терапевтичних концентрацій [35].

6.4. Пілотні клінічні дослідження

Фаза I (безпека та переносимість): Дослідження на здорових добровольцях ($n=20-30$) з поступовим збільшенням дози (1, 3, 6 млн МО) для визначення безпечного дозового діапазону та оптимальної терапевтичної дози.

Первинні кінцеві точки:

- Частота та тяжкість небажаних явищ (НЯ), особливо місцевих реакцій у місці застосування
- Оцінка больових відчуттів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)

0- 10 балів)

- Об'єктивна оцінка місцевих змін шкіри (еритема, набряк) через 2, 4, 24 години після застосування

Вторинні кінцеві точки:

- Системні побічні ефекти (грипоподібний синдром, втома, міалгія) порівняно з історичними даними для ін'єкційних форм
- Фармакокінетичний профіль та фармакодинамічні маркери

Фаза I/II (дослідження використовуваності): Оцінка зручності та правильності застосування пацієнтами без медичної освіти (n=50). Учасникам пропонується самостійно застосувати пластир після ознайомлення з інструкцією, з подальшою фіксацією помилок та збору зворотного зв'язку через опитувальник.

Очікувані данні:

- Відсоток правильного застосування з першої спроби (очікується $\geq 95\%$)
- Час, необхідний для застосування пластиру
- Суб'єктивна оцінка зручності порівняно з ін'єкціями (5-бальна шкала Лікерта)
- Готовність використовувати систему для тривалої терапії

Попередні тести показали 95% правильного застосування з першої спроби, що підтверджує інтуїтивність дизайну та адекватність інструкції з використання [34].

6.5. Стратегія повномасштабних клінічних досліджень

Якщо нова трансдермальна система доставки суттєво змінює профіль безпеки або ефективності порівняно з ін'єкційною формою, можуть знадобитися повноцінні клінічні дослідження фази III. Потенційний дизайн таких досліджень:

Показання: Хронічний гепатит С (як найбільш поширене показання з чіткими критеріями відповіді на терапію).

Дизайн: Відкрите рандомізоване дослідження не-меншої ефективності, n=200-400 пацієнтів, тривалість 24-48 тижнів.

Групи порівняння:

- Дослідна група: трансдермальний пластир 3 млн МО 3 рази на тиждень
- Контрольна група: стандартна підшкірна ін'єкція 3 млн МО 3 рази на тиждень

Первинна кінцева точка: Частота досягнення стійкої вірусологічної відповіді (SVR – невиявлена вірусна РНК через 24 тижні після закінчення терапії).

Вторинні кінцеві точки:

- Переносимість та профіль безпеки
- Прихильність до терапії (комплаєнс)
- Якість життя за опитувальником SF-36
- Фармакоекономічні показники

Критерій не-меншої ефективності: Якщо нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці в частоті SVR перевищує -10%, трансдермальна форма вважається не гіршою за ін'єкційну.

Однак, враховуючи багаторічний досвід застосування ІФН- α 2b та наявність даних про біоеквівалентність, регуляторні органи можуть дозволити реєстрацію виробу на підставі скороченого пакету клінічних даних з подальшим постмаркетинговим спостереженням [36].

6.6. План постмаркетингового спостереження

Навіть після отримання дозволу на ринок необхідне систематичне збирання даних про реальну клінічну практику застосування виробу:

Реєстр пацієнтів: Реєстр з включенням перших 500-1000 пацієнтів, які розпочали терапію трансдермальною формою, з моніторингом:

- Ефективності (досягнення терапевтичних цілей за кожним показанням)
- Безпеки (частота НЯ, серйозні НЯ, відміна через непереносимість)

- Прихильності до терапії (відсоток пацієнтів, що завершили повний курс)
- Імуногенності (частота утворення антитіл при тривалому застосуванні)

Система нагляду: Активний збір повідомлень про несприятливі події від медичних працівників та пацієнтів з оперативним розслідуванням серйозних випадків та подачею звітів до Держлікслужби згідно з вимогами ПКМУ № 753.

Дослідження якості життя: Опитування пацієнтів через 3, 6, 12 місяців терапії для оцінки впливу нової форми доставки на якість життя та задоволеність лікуванням порівняно з історичними даними для ін'єкційних форм [34, 36].

Висновки до розділу 6

Трансдермальний пластир з мікроголками для доставки інтерферону- альфа-2b є інноваційним виробом без прямих комерційних аналогів, що визначає специфічну стратегію клінічної оцінки з опорою на літературні дані щодо парентеральних форм ІФН- α 2b та дослідження нової системи доставки.

Доклінічні дослідження біосумісності згідно з ISO 10993 мають підтвердити безпеку полімерних компонентів (PVP, гіалуронова кислота, трегалоза) через тести цитотоксичності, сенсibiliзації, подразнення шкіри, системної токсичності та імунотоксичності.

Пілотні клінічні дослідження фази I (n=50-80) необхідні для підтвердження безпеки, переносимості та зручності самостійного застосування пластиру. Потреба у повномасштабних клінічних дослідженнях фази III визначається регуляторними органами на основі результатів попередніх етапів.

План постмаркетингового спостереження включає реєстр пацієнтів, систему нагляду для моніторингу несприятливих подій та дослідження якості життя для оцінки переваг нової форми доставки в реальній клінічній практиці.

7. МАРКУВАННЯ ТА ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ

7.1. Вимоги до маркування

Маркування трансдермального пластиру з мікроголками (МГП) для доставки рекомбінантного інтерферону-альфа-2b (ІФН- α 2b) є обов'язковою складовою технічного файлу. Вимоги до маркування суворо регламентовані українським законодавством, зокрема, Постановою Кабінету Міністрів України № 753 від 02.10.2013 «Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів». Оскільки виріб належить до високого класу ризику (ІІb або ІІІ), вимоги до повноти та чіткості інформації є підвищеними.

Маркування первинної та вторинної упаковки має включати наступні ключові елементи:

1. Ідентифікаційні дані виробу: Повна назва («Трансдермальний пластир з мікроголками для доставки ІФН- α 2b») та модель.
2. Дані виробника: Назва та юридична адреса виробника.
3. Кількісні та якісні характеристики: Вказівка активного фармацевтичного інгредієнта (ІФН- α 2b) та його дозування в одній одиниці (наприклад, 3 млн МО/пластир).
4. Дані про партію та термін обігу: Номер партії та термін придатності.
5. Обов'язкові символи та знаки:
 - «Стерильно» (для підтвердження рівня стерильності 10^{-6}).
 - «Не використовувати повторно».
 - «Зберігати при 2-8°C» (критична вимога для білкового препарату).
 - Маркування відповідності СЕ (наноситься після успішної оцінки відповідності призначеним органом).
 - Унікальний ідентифікатор виробу (UID) [37].

7.2. Інструкція з використання

Детальна Інструкція з використання є невід'ємною частиною Технічного файлу і слугує основним інструментом для навчання кінцевого споживача. Інструкція має бути структурована за розділами, забезпечуючи максимальну зрозумілість для самостійного застосування виробу пацієнтами в домашніх умовах.

Ключові розділи та зміст Інструкції:

1. Показання до застосування: Включає перелік захворювань, для лікування яких призначений пластир (наприклад, хронічний гепатит В/С, меланома, лейкози).
2. Протипоказання: Чітке визначення обставин, за яких виріб не можна використовувати: гіперчутливість до компонентів, автоімунні захворювання, вагітність/лактація, а також наявність пошкоджень шкіри.
3. Спосіб застосування (покрокова інструкція):
 - Вибір місця аплікації: ділянка шкіри без пошкоджень.
 - Очищення шкіри: обробка ділянки спиртом.
 - Накладання: зняття захисної підкладки.
 - Активація: Щільне притискання пластиру до шкіри із зусиллям 15-20 Н протягом 10-15 секунд для забезпечення механічного проникнення мікроголок (глибина проникнення 400-600 мкм).
 - Час експозиції: Виріб залишають на шкірі на 20-30 хвилин (час, необхідний для повного розчинення полімерної матриці та вивільнення білка).
 - Утилізація: Пластир утилізується як побутові відходи, оскільки мікроголки розчиняються і гострі елементи відсутні.
4. Побічні ефекти: Попередження про очікувані реакції: грипоподібний синдром (системний ефект ІФН- $\alpha 2b$) та місцеве почервоніння (що минає протягом 2-4 годин).
5. Умови зберігання: Необхідність зберігання при 2-8°C для забезпечення терміну придатності 18 місяців, захист від світла та

заборона заморожування [38].

Висновки до розділу 7

Розробка інформації для користувача є ключовою для забезпечення безпеки, переносимості та юзабіліті комбінованого медичного виробу. Маркування повинно чітко відображати критичні умови зберігання 2-8°C) та факт стерильності. Інструкція із застосування має акцентувати увагу на правильній техніці притискання (сила та час) для забезпечення необхідної біодоступності (60-85% від підшкірного введення), а також надавати повну інформацію про ризики та очікувані побічні ефекти.

8. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Технологічна схема розрахована на виробництво стерильного трансдермального пластиру з мікроголками, що містить Інтерферон-альфа-2b, з обсягом 20 000 одиниць за один виробничий цикл. (Рис. 8.1).



Рисунок 8.1 – Технологічна схема виробництва (див. Додаток Б)

ДР 1. Підготовка персоналу

Весь персонал, залучений до виробництва, проходить планове медичне обстеження не рідше одного разу на рік для виявлення осіб, які можуть бути носіями інфекційних захворювань. Результати фіксуються в журналах на виробництві. Персонал зобов'язаний пройти навчання та обов'язкову перекваліфікацію щорічно згідно з вимогами GMP. Передбачена періодична перевірка знань для забезпечення кваліфікованої роботи та дотримання всіх технологічних процесів.

Контрольовані параметри: наявність актуальної медичної довідки,

документація навчання та перевірки знань, дотримання вимог GMP.

ДР 2. Санітарна підготовка виробництва

Санітарна підготовка є обов'язковою для всіх приміщень, обладнання та персоналу, які контактують із сировиною та матеріалами. Щоденно перед початком робочої зміни проводиться прибирання, що включає мийку та обробку поверхонь розчином миючого засобу (концентрація 0,05–0,1%) та натрію гіпохлориту. Тричі на тиждень проводиться генеральне прибирання з видаленням пилу з обладнання та його дезінфекцією. Обладнання миється миючим засобом та дезінфікується натрієм гіпохлоритом, а потім стерилізується в автоклаві при температурі 140 °С, тиску 0,5 МПа протягом 2 годин. Герметичність обладнання перевіряється за допомогою галоїдних течешукачів з використанням тетрахлорметану під тиском 0,5 МПа.

Контрольовані параметри: температурний режим автоклавування, залишковий тиск після перевірки герметичності, концентрація дезінфектантів, відсутність течей в комунікаціях.

ДР 3. Підготовка повітря

ДР 3.1. Підготовка вентиляційного повітря

Повітря, призначене для вентиляції, збирається за допомогою ручного аспіратора, підключеного шлангом до ємності, та перевіряється на рівень вологості та забруднення біологічними агентами. Встановлюються фільтри попередньої очистки перед вентиляторами, які утримують частинки розміром більше 5 мкм, що запобігає їхньому проникненню у систему повітропостачання. Стерилізація вентиляційного повітря проводиться на фільтрі тонкої очистки з ефективністю 98%.

Контрольовані параметри: рівень вологості повітря, ступінь забруднення біологічними агентами, ефективність фільтрування.

ДР 3.2. Підготовка аераційного повітря

Повітря для аерації збирається за допомогою ручного аспіратора аналогічно вентиляційному та перевіряється на вологість та забруднення. Попередня очистка від механічних частинок розміром до 5 мкм здійснюється за допомогою фільтра Рекка, який складається з дванадцяти сіток з отворами, що зменшуються разом із напрямком, в якому очищується повітря. Очищене повітря надходить до турбокомпресора, де стискається до тиску 0,3 МПа, внаслідок чого температура підвищується до 120 °С. Тиск контролюється за допомогою манометра. Для стабілізації температури та вологості повітря його направляють по трубопроводу до теплообмінника, після якого температура повітря знижується. Після теплообмінника повітря стерилізується електростатичними фільтрами типу Tgion, які очищують його від забруднень на декількох етапах: на першому етапі відбувається вловлювання великих забруднюючих частинок, на другому за допомогою стімера затримуються дрібніші фракції забруднення.

Контрольовані параметри: тиск компресування (0,3 МПа), температура після компресора (120 °С), температурні параметри теплообмінника, ефективність електростатичних фільтрів.

ДР 4. Підготовка води

ДР 4.1. Підготовка очищеної води

З води видаляються механічні домішки розміром понад 5 мкм за допомогою фільтрів попередньої очистки. Вода очищується на фільтрах з інертною фільтруючою речовиною для видалення органічних і мікробіологічних домішок. На завершальному етапі проводиться дезінфекція за допомогою натрію гіпохлориту, розчиненого у воді, яка знищує мікробіологічні домішки, що можуть негативно впливати на процес виробництва.

Контрольовані параметри: розмір пор фільтрів попередньої очистки, ефективність видалення органічних домішок, концентрація гіпохлориту в

дезінфектантові.

ДР 4.2. Підготовка води для ін'єкцій

Проводиться груба фільтрація для видалення механічних домішок розміром понад 5 мкм за допомогою фільтрів грубої очистки. Вода пропускається через фільтр знезалізнення, що містить спеціальні смоли для поглинання неорганічних домішок, таких як солі кальцію та магнію, які можуть призвести до утворення осаду в системах водопостачання. На катіонообмінній смолі, що містить позитивно заряджені групи, вода очищується від катіонів, таких як кальцій, магній, алюміній та інші. Завершується процес зворотним осмосом, коли вода проходить через спеціальну мембрану, яка пропускає воду, але затримує всі розчинені домішки, включаючи солі, мінерали, органічні речовини та мікроби.

Контрольовані параметри: питомий опір води, залишковий вміст іонів, мікробіологічна чистота, температура при зворотному осмосі.

ТП 5. Підготовка сировини та матеріалів

Усі вихідні матеріали надходять на виробництво з супровідною документацією (сертифікати якості, протоколи аналізу). Перед використанням проводиться вхідний контроль відповідно до специфікацій. Інтерферон-альфа-2b у вигляді ліофілізованого порошку зберігається в холодильнику при температурі 2–8 °С. Перед використанням матеріал акліматизується до кімнатної температури протягом 30–60 хвилин. Полімерні матеріали для мікроголок (біосумісні полімери: полімолочна кислота, гіалуронова кислота, полівінілпіролідон) зважуються на аналітичних вагах з точністю $\pm 0,001$ г. Компоненти адгезивного шару готуються згідно з виробничими інструкціями.

Контрольовані параметри: температура зберігання вихідних матеріалів, точність зважування, відповідність сертифікатам якості вихідної сировини.

ТП 6. Виготовлення масиву мікроголок

Полімерний розчин готується шляхом розчинення біосумісного полімеру (10–30% концентрація) при помірному нагріванні та перемішуванні до отримання гомогенного розчину. Розчин заливається у мікроформи з конічними мікропорожнинами (висота 600–800 мкм, діаметр основи 200–300 мкм, діаметр вершини 5–10 мкм, щільність 100–400 голок/см²). Форми центрифугуються при 3000–5000 об/хв протягом 5–10 хвилин для забезпечення повного заповнення та видалення бульбашок повітря. Форми переміщуються у сушильну шафу при 40–50 °С протягом 2–4 годин для випаровування розчинника. Після висихання масив обережно відділяється від форми з візуальним контролем під мікроскопом на предмет цілісності голок та відсутності деформацій. Як альтернатива використовується мікростереолітографія з UV-полімеризацією зі роздільною здатністю 10–50 мкм.

Контрольовані параметри: температура формування (150–180 °С для термопластів), тиск (50–100 МПа), час витримки (2–5 хвилин), швидкість та час центрифугування, температура та час сушіння, геометричні параметри голок.

ТП 7. Приготування розчину інтерферону-альфа-2b

Розчин готується в асептичних умовах у ламінарній шафі класу ISO 5. У скляний реактор вноситься розрахована кількість води для ін'єкцій, попередньо охолодженої до 2–8 °С. Додаються стабілізатори та допоміжні речовини: натрію хлорид (9,0 мг/мл), динатрію фосфату дигідрат (1,8 мг/мл), натрію дигідрофосфату дигідрат (0,6 мг/мл), полісорбат-80 (0,1 мг/мл), ЕДТА динатрієва сіль (0,1 мг/мл). Розчин перемішується на магнітній мішалці при швидкості 200–300 об/хв протягом 15–20 хвилин до повного розчинення компонентів. рН коригується до $7,0 \pm 0,2$ за допомогою розведених розчинів натрію гідроксиду або хлористоводневої кислоти.

Ліофілізований інтерферон- альфа-2b обережно вноситься у підготовлений буферний розчин з дуже обережним перемішуванням (100–150 об/хв) протягом 15–30 хвилин для запобігання денатурації білка та утворення піни. Готовий розчин фільтрується через стерильний фільтр з розміром пор 0,22 мкм та зберігається при температурі 2–8 °С не більше 24 годин до використання.

Контрольовані параметри: температура приготування (2–8 °С), рН розчину ($7,0 \pm 0,2$), швидкість перемішування (100–150 об/хв при внесенні інтерферону), концентрація інтерферону (1–5 млн МО/мл), концентрація білка (спектрофотометрично при $\lambda=280$ нм), біологічна активність (методом ІФА), стерильність, прозорість розчину.

ТП 8. Формування резервуару з активною речовиною

Варіант А – Нанесення на мікроголки: Масив мікроголок фіксується на спеціальному тримачі та занурюється у розчин інтерферону-альфа-2b на глибину 300–500 мкм (60–80% висоти голок) на 10–30 секунд. Надлишок розчину видаляється легким струшуванням або центрифугуванням при низькій швидкості (500–1000 об/хв, 30 секунд). Оброблені мікроголки висушуються при 25–40 °С, відносній вологості 30–50% протягом 4–8 годин або ліофілізуються при температурі від –40 °С до –50 °С з поступовим підвищенням до +25 °С протягом 24–48 годин. Процес повторюється 2–3 рази для досягнення необхідної дози (0,5–2 мкг інтерферону на голку).

Варіант Б – Формування резервуарного шару: На підкладний шар наноситься гідрогелева композиція, що містить інтерферон-альфа-2b (1–5 млн МО/г), гіалуронову кислоту або карбомер (2–5%), гліцерин (5–10%), консерванти (0,1–0,2%). Гідрогель наноситься методом шаберного покриття з товщиною шару 100–300 мкм. Масив мікроголок інтегрується таким чином, щоб голки проникали крізь резервуар.

Контрольовані параметри: об'єм дози на один пластир (50–200 мкл), температура процесу (2–8 °С під час нанесення, 25–40 °С під час сушіння),

відносна вологість (30–50%), час сушіння (4–12 годин) або ліофілізація (24–48 годин), доза активної речовини на голку.

ТП 9. Виготовлення адгезивного шару

Адгезивна композиція готується змішуванням у планетарному міксері: акрилового полімеру медичного призначення (40–60%), смол для підвищення липкості (20–30%), пластифікатора (5–10%), зшиваючого агенту (0,5–2%), антиоксиданту (0,1–0,5%), розчинника (20–30%). Перемішування здійснюється при швидкості 30–60 об/хв протягом 30–60 хвилин до отримання гомогенної маси з в'язкістю 3000–8000 сП. Адгезивна маса наноситься на силіконізований папір-підкладку методом ракельного або валкового нанесення з контролем товщини 50–100 мкм. У центральній частині формується отвір або зона без адгезиву (діаметр 10–15 мм) для розміщення масиву мікроголок. Нанесений шар проходить через сушильний тунель з трьома температурними зонами: 50–60 °С (5–10 хвилин), 60–70 °С (5–10 хвилин), 70–80 °С (10–15 хвилин) для зшивання полімеру. Після охолодження перевіряється адгезивна здатність, товщина та відсутність дефектів.

Контрольовані параметри: в'язкість композиції (3000–8000 сП), товщина шару (50–100 мкм), температурні зони сушіння, адгезивна здатність (2–5 Н/25 мм за методом 180° peel test).

ТП 10. Виготовлення підкладного шару та складання структури

Підкладний шар виготовляється з багатошарової плівки: поліестер (захист, друк), алюмінієва фольга 7–12 мкм (бар'єр для кисню та вологи), поліетилен (термозварюваний шар). Плівка нарізається на заготовки розміром 30×40 мм з допуском ±0,5 мм. Складання здійснюється у послідовності: підкладний шар, резервуар з активною речовиною, масив мікроголок (базова частина прикріплюється до резервуару), адгезивний шар

(мікроголки проходять крізь центральний отвір), захисний релізлайнер. Вся конструкція пропускається через пресувальну установку при температурі 20–25 °C та тиску 0,2–0,5 МПа протягом 5–30 секунд для забезпечення надійного з'єднання всіх шарів. Проводиться візуальний контроль відсутності повітряних бульбашок, правильного позиціонування мікроголок, цілісності компонентів та рівномірності прилягання шарів.

Контрольовані параметри: температура ламінування (20–25 °C), тиск пресування (0,2–0,5 МПа), час пресування (5–30 секунд), точність позиціонування ($\pm 0,1$ мм), якість ламінування (відсутність дефектів).

ТП 11. Висікання готових виробів

Багатошарова структура подається на висічний прес або під лазер для вирізування окремих пластирів заданого розміру та форми. Використовується штамп або лазерна програма для вирізування з контуром: центральна зона з мікроголками (квадратна або кругла, 15×15–20×20 мм), адгезивна зона навколо (кільце шириною 10–15 мм), закруглені кути для зменшення ризику відшарування. Обрізки та відходи збираються для утилізації. Вирізані пластирі транспортуються на наступну стадію за допомогою конвеєрної системи.

Контрольовані параметри: розмір готового пластиру, точність вирізування ($\pm 0,2$ мм), швидкість (30–60 шт/хв), якість країв.

ТП 12. Первинна упаковка

Кожен пластир індивідуально упаковується у герметичне саше з багатошарового ламінованого матеріалу (зовнішній шар поліестер 12 мкм, алюмінієва фольга 9–12 мкм, внутрішній поліетилен 50–80 мкм). Саше формується методом fold-over або fin-seal, в нього автоматично подається вирізаний пластир з захисним релізлайнером. Перед герметизацією у саше може подаватися азот або аргон для створення захисної атмосфери. Три або дві сторони саше зварюються за допомогою нагрітих губок при температурі

140–180 °C протягом 0,5–2 секунд. Ширина шва становить 5–8 мм, залишковий кисень у саше <2%. Зварені шви охолоджуються холодними губками. Окремі саше відрізаються від стрічки. На кожне саше наноситься маркування: назва виробу, доза активної речовини, номер серії, термін придатності, умови зберігання, штрих-код.

Контрольовані параметри: температура зварювання (140–180 °C), час зварювання (0,5–2 секунди), ширина шва (5–8 мм), герметичність швів (тест на витік), залишковий кисень (<2%), якість друку маркування.

ТП 13. Стерилізація

Метод гамма-стерилізації (переважний): Упаковані пластирі розміщуються у картонні коробки та завантажуються на палети. Продукція проходить крізь зону опромінення з джерелом Co-60 на конвеєрній системі з контрольованою швидкістю для забезпечення поглиненої дози 15–25 кГр, що забезпечує рівень стерильності SAL 10^{-6} . Дозиметричні індикатори розміщуються у кожну партію для контролю фактичної дози. Після стерилізації проводиться карантин 24–48 годин для стабілізації матеріалів. Альтернативний метод – етиленоксид: концентрація 450–800 мг/л, температура 37–50 °C, відносна вологість 40–80%, час експозиції 2–12 годин, час дегазації 7–14 діб.

Контрольовані параметри: доза опромінення (15–25 кГр), потужність дози, дозиметричні індикатори, тест на стерильність готового виробу, контроль стабільності активної речовини після стерилізації.

ТП 14. Контроль якості

Проводиться комплексний контроль готової продукції.

Таблиця 8.1 Параметри контролю якості

Параметр контролю	Діапазон нормальних значень / Специфікація	Методика контролю
Ідентифікація	Відповідність стандартному зразку	ІФА (Імуноферментний аналіз) або ВЕРХ (Високоефективна рідинна хроматографія)
Кількісне визначення (Вміст активної речовини)	90–110% від заявленого вмісту	ІФА з моноклональними антитілами
Біологічна активність	Не менше 80% від номінальної	Біологічний аналіз на культурі клітин
Однорідність дозування	Всі значення 10 одиниць в межах 85–115% від середнього	Аналіз 10 одиниць
— <i>Висота</i>	600–800 мкм	Візуальна оцінка під мікроскопом/спеціалізоване обладнання
— <i>Діаметр основи</i>	200–300 мкм	Візуальна оцінка під мікроскопом/спеціалізоване обладнання
— <i>Діаметр вершини</i>	5–10 мкм	Візуальна оцінка під мікроскопом/спеціалізоване обладнання
— <i>Щільність</i>	100–400 голок/см ²	Візуальна оцінка під мікроскопом/спеціалізоване обладнання
Механічна	5–10 Н (сила	Тест на стискання

міцність	стискання); Відсутність деформації більш ніж 5% голок	
Гострота вершин	Гострі, без затуплень чи пошкоджень	Візуальна оцінка під мікроскопом
Пенетраційна здатність	Проникнення на глибину не менше 400 мкм; Не менше 90% голок проникають	Тест на модельних мембранах
Адгезивна здатність	2–5 Н/25 мм	180° peel test (тест на відрив під кутом 180°)
Герметичність упаковки	Відсутність протікання	Вакуумний leak test (тест на витік)
Стерильність	Стерильно (відсутність росту мікроорганізмів)	Мембранна фільтрація, інкубація 14 діб
Мікробіологічні ендотоксини	<0,5 МО/мл (Методична одиниця на мілілітр)	LAL-тест (Limulus Amebocyte Lysate test)
<i>In vitro</i> тест вивільнення:	— Вивільнення через 2 год (20-40 %) — Вивільнення через 6 год (50-70 %) — Вивільнення через 24 год (не менше 80 %)	Franz diffusion cells (Клітини Франца), синтетична мембрана, буфер pH 7,4, 32±1 °C
Стабільність (протягом 24 місяців при 5±3 °C)	Вміст інтерферону не менше 90%; Біологічна активність не менше 80% від початкової	Дослідження за схемою ICH Q1A (контрольні точки: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 місяці)

Ідентифікація: метод ІФА або ВЕРХ, відповідність стандартному зразку. Кількісне визначення: ІФА з моноклональними антитілами, специфікація 90–110% від заявленого вмісту. Біологічна активність: біологічний аналіз на культурі клітин, не менше 80% від номінальної. Однорідність дозування: аналіз 10 одиниць, всі значення в межах 85–115% від середнього. Геометричні параметри мікроголок: висота (600–800 мкм), діаметр основи (200–300 мкм), діаметр вершини (5–10 мкм), щільність (100–400 голок/см²). Механічна міцність: тест на стискання (5–10 Н), відсутність деформації більш ніж 5% голок. Гострота вершин: візуальна оцінка під мікроскопом. Пенетраційна здатність: тест на модельних мембранах, проникнення на глибину не менше 400 мкм, не менше 90% голок проникають. Адгезивна здатність: 180° peel test, 2–5 Н/25 мм. Герметичність упаковки: вакуумний leak test, відсутність протікання. Стерильність: мембранна фільтрація, інкубація 14 діб. Мікробіологічні ендотоксини: LAL-тест, <0,5 МО/мл. In vitro тест вивільнення: Franz diffusion cells, синтетична мембрана, фосфатний буфер рН 7,4, температура 32±1 °С, 24 години, через 2 год 20–40%, через 6 год 50–70%, через 24 год не менше 80% вивільнення. Стабільність: дослідження за схемою ICH Q1A при 5±3 °С протягом 24 місяців (контрольні точки: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 місяці), вміст інтерферону не менше 90%, біологічна активність не менше 80% від початкової.

Контрольовані параметри: всі вищеперелічені показники якості, вміст активної речовини, біологічна активність, профіль вивільнення, мікробіологічна чистота, герметичність упаковки, стабільність при умовах зберігання.

ПМВ 15. Пакування, маркування та вторинна упаковка

Стерилізовані саші упаковуються у вторинну упаковку (картонна коробка або блістер PVC/PVDC) у кількості 1, 2, 5 або 10 штук. На скляні ампули клеять етикетки із зазначенням назви препарату, терміну придатності, виробника та інших даних. Промарковані саші вкладають у

картонні коробки, на яких також вказують термін придатності, умови зберігання та номер серії. На картонних упаковках перевіряється наявність всієї необхідної інформації: найменування препарату, кодування, дозування, форма випуску, виробник, дати виготовлення та придатності, умови зберігання, номер серії препарату. У кожному пакунку вкладається листок-вкладиш з детальною інформацією про склад, показання, спосіб застосування, протипоказання, побічні ефекти, взаємодію з іншими засобами, умови зберігання, термін придатності. На зовнішню упаковку наноситься маркування: торгова назва, МНН (інтерферон- альфа-2b), лікарська форма, доза, кількість одиниць, номер серії (формат ММРРРРРР), дата виготовлення та придатності, умови зберігання (2–8 °С, не заморожувати), реєстраційне посвідчення, виробник, штрих-код, позначення Rx, знак CE, QR-код для доступу до електронної інструкції.

Контрольовані параметри: повнота комплектації, якість друку та читабельність маркування, відповідність інформації на упаковці та вкладиші, цілісність упаковки, правильність даних про серію та термін придатності.

ТП 16. Випуск готової продукції

Випуск серії здійснюється після виконання всіх умов: наявність повного пакету виробничої документації, відповідність всіх технологічних параметрів встановленим специфікаціям, наявність протоколів контролю якості, підтвердження стерильності, перевірка правильності маркування. Всі результати випробувань повинні відповідати специфікаціям. Уповноважена особа перевіряє всю документацію серії, підтверджує відповідність GMP та приймає рішення про випуск. Готова продукція зберігається в карантинній зоні складу протягом 7–14 діб до випуску. Уповноважена особа підписує сертифікат аналізу серії. Статус серії змінюється з "На карантині" на "Схвалено", продукція переміщується до зони схваленої продукції з внесенням даних у систему прослідковуваності.

Контрольовані параметри: документальна перевірка всієї інформації серії, аналітичні результати, відповідність GMP, дозвіл від уповноваженої особи.

ЗВ 17. Переробка та знешкодження відходів

При виробництві утворюються відходи різних класів. Медичні відходи класу Б (епідеміологічно небезпечні) – відбракована продукція з інтерфероном та залишки біологічно активних розчинів – піддаються автоклавуванню при температурі 140 °С, тиску 0,5 МПа протягом 2 годин та захороненню або спалюванню. Полімерні відходи (обрізки плівок, релізлайнерів, відбраковані мікроголки без активної речовини) переробляються або спалюються. Упаковочні матеріали (картон, папір) здаються на переробку. Хімічні відходи (розчинники від виробництва адгезивів, дезінфектанти) передаються спеціалізованим підприємствам з ліцензією на поводження з небезпечними матеріалами. Фільтрувальні матеріали після обробки переробляються та запускаються у технологічний процес наново. Фармацевтичні відходи очищуються для запобігання забрудненню навколишнього середовища.

9. КВАЛІФІКАЦІЯ УПАКОВКИ І СТРОК ПРИДАТНОСТІ

9.1. Вимоги до упаковки трансдермальних пластирів з мікроголками

Упаковка трансдермального пластиру з мікроголками для доставки інтерферону-альфа-2b виконує критичні функції: захист білкового препарату від деградації, забезпечення стерильності виробу, збереження механічної цілісності мікроголок та інформування користувача про правильне застосування. Оскільки ІФН- α 2b надзвичайно чутливий до температури, вологості, світла та окислення, система упаковки повинна створювати надійний бар'єр проти цих факторів протягом усього терміну придатності.

Згідно з вимогами ISO 11607 "Пакування для медичних виробів, що стерилізуються" та Технічним регламентом щодо медичних виробів (ПКМУ № 753), упаковка має забезпечувати збереження стерильності після гамма-опромінення (25 кГр), можливість візуальної інспекції без порушення цілісності та зручність відкриття без утворення фрагментів, що можуть контамінувати виріб [39].

9.2. Первинна упаковка

Багатошарова ламінована пауч-упаковка є оптимальним рішенням для DMN-пластирів з білковими препаратами. Вона складається з чотирьох функціональних шарів загальною товщиною 120-150 мкм:

Зовнішній шар – поліестер (PET, 12 мкм) забезпечує механічну міцність, стійкість до проколів та друкованість для маркування. Цей шар приймає на себе основне навантаження при транспортуванні та зберіганні. Бар'єрний шар – алюмінієва фольга (20-30 мкм) створює абсолютний бар'єр для світла, кисню ($OTR < 0,005 \text{ см}^3/\text{м}^2/\text{добу}$ при 23°C , 0% RH) та водяної пари ($WVTR < 0,05 \text{ г}/\text{м}^2/\text{добу}$ при 38°C , 90% RH). Це критично важливо для

запобігання окислення метіонінових залишків ІФН- α 2b та підтримання низької залишкової вологості (<3%) у полімерній матриці мікроголок.

Адгезивний шар – поліетилен низької щільності (LDPE, 40-60 мкм) забезпечує герметичне запаювання упаковки методом термозварювання при 160-180°C з шириною шва 5-8 мм та міцністю >15 Н/15 мм. Внутрішня поверхня має медичний клас згідно з USP Class VI та ISO 10993-1.

Осушувач – саше з силікагелем (1-2 г) розміщується всередині пауч-упаковки для підтримання RH <20%. Використовується силікагель з індикатором: синій колір при активному стані, рожевий – при насиченні вологою. Це додатковий захист від гідролізу полімерної матриці та агрегації білка.

Розміри первинної упаковки: 100×120 мм для одного пластиру площею 2,25 см² (15×15 мм масив мікроголок), що забезпечує достатній простір для розміщення виробу без деформації голок та осушувача без контакту з виробом.

Маркування первинної упаковки згідно з ПКМУ № 753 включає: назву виробу, виробника, номер партії (формат: ДДММРР-XXX), термін придатності (MIC/PIK), символи ISO 15223-1 – "Стерильно" (R знак), "Не використовувати повторно" (номер 2), "Зберігати при 2-8°C" (термометр), "Захищати від світла" (перекреслене сонце), "Не використовувати, якщо упаковка пошкоджена" (розірвана коробка), штрих-код EAN-13 та 2D Data Matrix для відстеження, UDI (Unique Device Identifier) згідно з FDA/EU MDR вимогами [40].

9.3. Вторинна упаковка

Картонна коробка з мікрогофрокартону марки Е (1,5-2,0 мм) виконує функції групової упаковки та носія детальної інформації для користувача. Стандартна конфігурація – 5 первинних упаковок (пауч) у одній коробці, що відповідає місячному курсу лікування при схемі застосування 1 пластир кожні 5-7 днів.

Розміри вторинної упаковки: 150×100×30 мм. Картон має покриття, стійке до вологості, та внутрішню вставку-тримач для фіксації пауч-упаковок у вертикальному положенні, що запобігає механічному пошкодженню мікроголок при транспортуванні)

Інформаційне наповнення коробки відповідає вимогам настанови ІСН Q1A та включає повне маркування (назва, склад, виробник, серія, термін придатності), символи зберігання та безпеки, інструкцію з використання з ілюстраціями техніки застосування (6-8 кроків), інформацію про протипоказання та побічні ефекти, контактні дані для звітування про несприятливі події.

Третинна (транспортна) упаковка – гофрокартонна коробка 400×300×250 мм, що вміщує 50 вторинних упаковок (250 пластирів). Маркування згідно з ГОСТ 14192-96 включає символи "Обережно, крихке", "Верх", "Берегти від вологи", "Зберігати при 2-8°C", транспортні етикетки та супровідну документацію (паспорт якості, сертифікат відповідності, протоколи випробувань [39, 40].

9.4. Візуалізація упаковки

Дизайн упаковки базується на принципах фармацевтичного маркетингу та юзабіліті, враховуючи цільову аудиторію – пацієнтів з хронічними захворюваннями віком 18-65 років.

Колірна схема первинної упаковки: синьо-срібна гама (Pantone 2935C + металік), що асоціюється з медичною галуззю, інноваційністю та чистотою. Уникнення червоного/жовтого кольорів, що можуть викликати асоціації з небезпекою.

Колірна схема вторинної упаковки: біла основа з синім акцентом, що забезпечує контраст для читабельності тексту. Фронтальна панель містить: назву великим шрифтом (мінімум 14 pt), візуалізацію застосування пластиру (ілюстрація руки, що наклеює патч на плече), логотип виробника, символ рецептурного препарату (Rx).

Типографіка: Sans-serif шрифти (Arial, Helvetica) для максимальної читабельності, розмір основного тексту ≥ 10 pt, критичної інформації (термін придатності, умови зберігання) – жирним шрифтом ≥ 12 pt.

Ілюстративний посібник із застосування на внутрішній стороні відкидної кришки коробки у форматі покрокової інфографіки: (1) вибір ділянки шкіри без пошкоджень, волосяного покриву, кротів; (2) очищення спиртовою серветкою, висушування; (3) видалення захисної підкладки; (4) притискання пластиру до шкіри на 10-15 секунд; (5) експозиція 20-30 хвилин; (6) видалення та утилізація як побутових відходів (Рис. 9.1).



Рисунок 9.1 – Вторинна упаковка

9.5. Кваліфікація упаковки

Валідація упаковки проводиться згідно з протоколом ASTM F1980 та включає три категорії випробувань:

Тести цілісності пакування:

- Випробування на герметичність методом занурення у воду з барвником (ASTM F1929): відсутність проникнення при тиску 70 кПа протягом 30 секунд
- Тест міцності зварювального шва (ASTM F88): мінімум 15 Н/15 мм

при розтягуванні зі швидкістю 250 мм/хв

- Випробування на розрив при падінні (ASTM D5276): з висоти 1,2 м на бетонну поверхню – відсутність розгерметизації

Тести бар'єрних властивостей:

- Проникність кисню (ASTM D3985): OTR $<0,005 \text{ см}^3/\text{м}^2/\text{добу}$ при 23°C , підтверджено методом інфрачервоної спектроскопії
- Проникність водяної пари (ASTM F1249): WVTR $<0,05 \text{ г}/\text{м}^2/\text{добу}$ при 38°C , 90% RH, виміряно модульованим інфрачервоним сенсором
- Світлопроникність: повне блокування УФ-спектра (200-400 нм) та $>99,9\%$ видимого світла (400-700 нм)

Тести сумісності матеріалів:

- Екстракційне дослідження (ISO 10993-12): відсутність міграції токсичних речовин з упаковки у виріб при зберіганні 24 місяці при 25°C
- Аналіз залишкової вологості: підтримання $<3\%$ у матриці мікроголок протягом терміну придатності, контроль методом Карла Фішера
- Стабільність при термічному стресі: зберігання при $40^\circ\text{C}/75\%$ RH протягом 6 місяців без деформації, розшарування або втрати адгезії

Валідація стерилізації упаковки: підтвердження, що гамма-опромінення 25 кГр не спричиняє деградації пакувальних матеріалів (зміна кольору, крихкість, зниження міцності) та не призводить до утворення токсичних продуктів радіолізу [41].

9.6. Термін придатності та умови зберігання

Визначення терміну придатності базується на дослідженнях стабільності згідно з настановою ICH Q1A(R2) "Stability Testing of New Drug Substances and Products" з адаптацією для комбінованих медичних виробів.

Програма досліджень стабільності включає:

Довготривалі дослідження: зберігання при рекомендованих умовах $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ протягом 36 місяців з контрольними точками 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 місяців. Паралельно – зразки при $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$ (кімнатна температура) для оцінки стабільності при короткочасних відхиленнях.

Прискорені дослідження: зберігання при стресових умовах $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$ та $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ протягом 6 місяців з контрольними точками 0, 1, 2, 3, 6 місяців для екстраполяції терміну придатності та виявлення потенційних шляхів деградації.

Критичні параметри стабільності:

- Біологічна активність ІФН- $\alpha 2\text{b}$ (первинний критерій): антивірусна активність методом цитопатичного інгібування на культурі клітин WISH, інфікованих вірусом везикулярного стоматиту. Специфікація: $\geq 90\%$ від початкової активності (3,0 млн МО/пластир $\rightarrow \geq 2,7$ млн МО наприкінці терміну придатності).
- Імунохімічна ідентичність: ELISA з моноклональними антитілами проти ІФН- $\alpha 2\text{b}$ для підтвердження збереження нативної конформації та відсутності агрегації. Метод ексклюзійної хроматографії (SEC-HPLC): мономерна фракція $\geq 95\%$, відсутність високомолекулярних агрегатів $> 5\%$.

Фізико-механічні характеристики мікроголок:

- Міцність на злам: $\geq 0,3$ Н/голку при осьовому навантаженні (текстурометр TA.XT Plus)
- Геометрична цілісність: $\geq 95\%$ голок відповідають специфікації висоти 700 ± 50 мкм, діаметру основи 250 ± 25 мкм (стереомікроскопія)
- Час розчинення: < 20 хвилин для вивільнення $> 80\%$ препарату у фосфатному буфері pH 7,4 при 32°C

Хімічна стабільність білка:

- Окислення метіоніну (Met-148, Met-111): $< 10\%$ окислених форм методом пептидного картування LC-MS
- Деамідування аспарагіну/глутаміну: $< 5\%$ модифікованих залишків

- рН формуляції: 6,8-7,2 (контроль гідролізу полімерної матриці) Мікробіологічна чистота:
- Стерильність згідно з ДФУ 2.6.1: відсутність росту мікроорганізмів у тіогліколевому середовищі (14 діб, 30-35°C) та соєво-казеїновому середовищі (14 діб, 20-25°C)
- Вміст ендотоксинів: <0,5 МО/доза (LAL-тест)
Результати прискорених досліджень (попередні дані):
- При 25°C/60% RH протягом 6 місяців: збереження активності 92±4%, відсутність візуальних змін, міцність голок незмінна
- При 40°C/75% RH протягом 3 місяців: зниження активності до 85±5%, легке пожовтіння матриці, зниження міцності на 15%

За правилом Арреніуса, зниження активності на 10% при 40°C за 3 місяці екстраполюється на 18-24 місяці при 5°C, що обґрунтовує заявлений термін придатності.

Встановлений термін придатності: 18 місяців від дати виробництва при зберіганні в оригінальній упаковці за температури 2-8°C.

Умови зберігання (зазначаються на упаковці):

- Температура: 2-8°C (холодильник, не морозильна камера)
- Захист від світла: зберігати у вторинній упаковці до моменту використання
- Вологість: контролюється первинною упаковкою з осушувачем
- Короткочасні відхилення: допускається транспортування при 15-25°C не більше 7 діб сумарно (накопичувально) протягом терміну придатності

Додаткові вимоги:

- Не заморожувати (утворення кристалів льоду призводить до необоротної денатурації ІФН-α2b)
- Зберігати в недоступному для дітей місці
- Не використовувати після закінчення терміну придатності
- Після відкриття первинної упаковки використати негайно (не

зберігати розпаковані пластирі)

План моніторингу стабільності після реєстрації: згідно з ICH Q1E, щорічне тестування репрезентативних серій (мінімум 1 серія з 10 виробничих серій, але не менше 1 серії на рік) за повним набором параметрів для підтвердження заявленого терміну придатності протягом усього життєвого циклу продукту [38].

Висновки до розділу 9

Розроблена система упаковки для трансдермального пластиру з мікроголками забезпечує комплексний захист білкового препарату інтерферону-альфа-2b від деградуючих факторів навколишнього середовища. Багатошарова ламінована первинна упаковка з алюмінієвою фольгою створює абсолютний бар'єр для світла, кисню та водяної пари. Включення саше з силікагелем підтримує залишкову вологість у полімерній матриці мікроголок на рівні. Вторинна картонна упаковка виконує функції групової упаковки та носія детальної інформації для користувача з ілюстрованою інструкцією із застосування.

Дизайн упаковки враховує принципи використовуваності для цільової аудиторії пацієнтів з хронічними захворюваннями: синьо-срібна колірна схема асоціюється з інноваційністю та медичною сферою, читабельна типографіка, покрокова ілюстрована інструкція та чітке маркування критичної інформації.

10. СТЕРИЛІЗАЦІЯ ТА АСЕПТИЧНІ УМОВИ

10.1. Вимоги до стерильності трансдермальних пластирів

Трансдермальний пластр з мікроголками для доставки інтерферону- альфа-2b є інвазивним медичним виробом, оскільки мікроголки проникають через роговий шар епідермісу на глибину 400-800 мкм, створюючи тимчасові мікроканали. Це порушує цілісність шкірного бар'єру та створює потенційний шлях для проникнення мікроорганізмів у глибші шари шкіри або системний кровообіг. Відповідно до Технічного регламенту щодо медичних виробів (ПКМУ № 753) та міжнародних стандартів ISO 11737 і ISO 13485, такі вироби повинні постачатися в стерильному стані.

Стерильність визначається як відсутність життєздатних мікроорганізмів у виробі або на його поверхні. Для медичних виробів прийнятним вважається рівень стерильності (Sterility Assurance Level, SAL) 10^{-6} , що означає імовірність наявності одного життєздатного мікроорганізму менше ніж один на мільйон виробів. Додатковою вимогою є контроль рівня бактеріальних ендотоксинів — згідно з Державною фармакопеею України, допустимий рівень для парентеральних білкових препаратів становить менше 10 МО/мг активної речовини [42].

10.2. Вибір методу стерилізації

Вибір методу стерилізації для комбінованого виробу, що містить термолабільний білковий препарат, є критичним технологічним завданням. Термічна стерилізація (автоклавування при 121°C) абсолютно неприйнятна, оскільки інтерферон-альфа-2b денатурується вже при температурах вище 40°C. Стерилізація оксидом етилену проводиться при 37-63°C, але має суттєві недоліки: тривалий цикл обробки (12-24 години плюс 7-14 днів дегазації), потенційна токсичність залишкового газу (допустимий рівень < 10 ppm), можливість хімічної модифікації білка через алкілування

аміногруп.

Для трансдермального пластиру обрано метод гамма-стерилізації як найбільш відповідний. Цей метод використовує іонізуюче випромінювання від радіоізоотопу кобальт-60 (^{60}Co) з енергією гамма-квантів 1,17-1,33 MeV. Переваги включають: високу проникну здатність для стерилізації готових упакованих виробів, стерилізацію при кімнатній температурі або у замороженому стані, відсутність залишкових токсичних речовин, швидкість процесу та простоту валідації. Стандартна доза для досягнення SAL 10^{-6} становить 25 кГр згідно з ISO 11137-2 [42, 43].

10.3. Радіопротекторні стратегії

Основною проблемою гамма-опромінення білків є генерація вільних радикалів у водному середовищі. Іонізуюче випромінювання викликає радіоліз води з утворенням гідроксильних радикалів ($\bullet\text{OH}$), супероксид-аніонів ($\text{O}_2^{\bullet-}$) та пероксиду водню (H_2O_2), що окислюють чутливі амінокислотні залишки інтерферону-альфа-2b.

Для захисту застосовується комплексна стратегія. Трегалоза (12% мас.) виконує роль основного радіопротектора: утворює "скляну" аморфну матрицю при сушінні, що іммобілізує молекули білка та обмежує дифузію радикалів; безпосередньо взаємодіє з білком через водневі зв'язки, стабілізуючи його конформацію; виступає як скевенджер (уловлювач) вільних радикалів. Альбумін (0,5%) створює білкове оточення навколо молекул ІФН- α 2b, розподіляючи радіаційне навантаження на менш критичний білок-носій. Полісорбат 80 (0,05%) захищає білок на межах розділу фаз і додатково виконує функцію скевенджера радикалів.

Критичним елементом технології є проведення опромінення при температурі -40°C . Заморожування суттєво знижує рухливість молекул та дифузію радикалів. За літературними даними, стерилізація білкових препаратів у замороженому стані дозволяє зберегти 90-95% біологічної активності порівняно з 60-80% при опроміненні за кімнатної температури.

Процедура включає попереднє заморожування упакованих пластирів до -40°C протягом 4-6 годин, транспортування в термоізованих контейнерах з сухим льодом до стерилізаційного центру та повільне розморожування при $2-8^{\circ}\text{C}$ протягом 12-24 годин [43].

10.4. Валідація процесу стерилізації

Валідація стерилізації згідно з ISO 11137-2 включає дозиметричний контроль, біобар'єрні тести та специфічний контроль білкової активності. Цільова доза становить 25 кГр з допустимим діапазоном 22-28 кГр. Використовуються калібровані дозиметричні системи, розміщені в різних точках стерилізаційного завантаження для картування дози. Співвідношення максимальної до мінімальної дози не повинно перевищувати 1,3 для забезпечення однорідності стерилізації.

Біологічні індикатори з радіорезистентними мікроорганізмами (*Bacillus pumilus*) розміщуються в найменш доступних для опромінення точках упаковки. Після стерилізації проводиться інкубація для підтвердження повної інактивації, що доводить досягнення $\text{SAL } 10^{-6}$.

Спеціально для білкових продуктів валідація включає оцінку збереження біологічної активності інтерферону-альфа-2b. Проводиться порівняльний аналіз опромінених та неопромінених зразків методом ELISA для визначення концентрації нативного білка та функціональним тестом антивірусної активності на культурі клітин. Критерієм прийнятності є збереження щонайменше 90% початкової активності. Додатково оцінюються агрегація методом SEC-HPLC, продукти окислення методом reversed-phase HPLC та вторинна структура методом кругового дихроїзму [42].

10.5. Асептичні умови виробництва

Виробництво трансдермальних пластирів проводиться в

контрольованих асептичних умовах для мінімізації вихідного мікробного навантаження. Відповідно до стандарту ISO 14644-1, виробництво проводиться в приміщеннях класу C (EU GMP Grade C) для основних операцій та класу A/B для критичних етапів, таких як заливка формуляції в форми.

Клас C передбачає максимальну концентрацію часток $\geq 0,5$ мкм: 350 000 частинок/м³, мікробну контамінацію повітря: <100 КУО/м³, поверхні: <50 КУО/пластина. Клас A/B (ламінарі бокси): $\geq 0,5$ мкм: 3 520 частинок/м³, мікробна контамінація: <1 КУО/м³.

Всі вихідні матеріали контролюються за мікробною чистотою. Інтерферон-альфа-2b контролюється за вмістом ендотоксинів (<10 МО/мг методом LAL-тесту) та стерильністю згідно з ДФУ 2.6.1. Полімери (PVP, PVA, гіалуронова кислота) фармакопейної якості з максимальним мікробним навантаженням <100 КУО/г. Вода для ін'єкцій (WFI) — <10 КУО/100 мл, ендотоксини $<0,25$ МО/мл.

Регулярний моніторинг включає пробовідбір повітря, седиментаційні плашки, змиви з поверхонь обладнання. Частота: щозмінно для класу A/B, щотижнево для класу C. Персонал працює у стерильному одязі з регулярною санітарною обробкою приміщень 70% ізопропіловим спиртом та УФ- опроміненням [44].

10.6. Підтвердження стерильності готового продукту

Кожна серія готових пластирів проходить фінальне тестування стерильності згідно з методом 2.6.1 Державної фармакопеї України. Відбирається репрезентативна вибірка (мінімум 20 одиниць на серію). Пластирі розчиняються в стерильному фізіологічному розчині та висіваються на два типи середовищ: тіогліколеве середовище (інкубація при 30-35°C, 14 днів) для виявлення аеробних та анаеробних бактерій і соєво-казеїнове середовище (інкубація при 20-25°C, 14 днів) для виявлення грибів. Критерій прийнятності: відсутність видимого росту в усіх пробірках.

Паралельно проводиться LAL-тест для кількісного визначення ендотоксинів. Допустимий рівень для трансдермального пластиру з системною абсорбцією: менше 10 МО на дозу ІФН- α 2b (3 млн МО) [42, 44].

Висновки до розділу 10

Трансдермальний пластр з мікроголками для доставки інтерферону- альфа-2b класифікується як інвазивний медичний виріб та повинен постачатися в стерильному стані з рівнем стерильності SAL 10^{-6} відповідно до вимог Технічного регламенту щодо медичних виробів. Метод гамма- стерилізації від джерела ^{60}Co дозою 25 кГр обраний як оптимальний для комбінованого виробу, що містить термолабільний білковий препарат, завдяки високій проникності, відсутності залишкових токсинів та можливості стерилізації готових упакованих виробів.

Захист біологічної активності інтерферону-альфа-2b від радіаційного пошкодження забезпечується комплексною стратегією: включенням радіопротекторних стабілізаторів у формуляцію (трегалоза 12%, альбумін 0,5%, полісорбат 80 0,05%) та проведенням стерилізації в замороженому стані при -40°C , що дозволяє зберегти не менше 90% початкової активності білка.

Виробництво проводиться в контрольованих асептичних умовах, всі вихідні матеріали контролюються за мікробною чистотою, при цьому інтерферон-альфа-2b відповідає вимогам до парентеральних біопрепаратів (<10 МО/мг ендотоксинів). Кожна серія готового продукту проходить обов'язкове тестування стерильності методом прямого посіву згідно з ДФУ

2.6.1 на тіогліколевому та соєво-казеїновому середовищах, а також LAL-тест на бактеріальні ендотоксини. Документація всіх етапів стерилізації та контролю є невід'ємною частиною Технічного файлу на медичний виріб.

11. СТАРТАП ПРОЄКТ

11.1. Опис ідеї проєкту та проблема

Трансдермальний пластир з мікроголками для доставки інтерферону-альфа-2b представляє собою інноваційне рішення у сфері біофармацевтики, що поєднує передові технології мікроінженерії з імунотерапією. Основна ідея полягає у створенні неінвазивної альтернативи традиційним ін'єкційним формам інтерферону, що значно підвищить комплаєнс пацієнтів та якість життя при тривалих курсах лікування.

Основна проблема, що вирішується проєктом, полягає у високій інвазивності існуючих форм доставки інтерферону-альфа-2b. Пацієнти з хронічним гепатитом В/С, меланомою або іншими показаннями потребують 3–7 ін'єкцій на тиждень протягом 6–12 місяців. Це призводить до:

- Зниження прихильності до лікування (до 40% пацієнтів пропускають дози або припиняють терапію).
- Больових відчуттів та психологічного дискомфорту, пов'язаного з трипанофобією (страхом голок).
- Пікової фармакокінетики, що спричиняє виражений грипоподібний синдром після кожної ін'єкції (лихоманка, міалгія, втома у 80–90% пацієнтів).
- Необхідності суворого дотримання холодового ланцюга (2–8°C) для ін'єкційних форм [45].

11.2. Аналіз ринку та цільові сегменти

Цільовий ринок стартап-проєкту – це глобальний ринок біологічних лікарських засобів та систем доставки.

- Основний цільовий сегмент: Пацієнти з хронічним гепатитом В та С, які потребують тривалого лікування ІФН-α2b (особливо в країнах з

обмеженим доступом до противірусних препаратів прямої дії).

- Додатковий цільовий сегмент: Пацієнти з меланомою високого ризику, що проходять ад'ювантну терапію ІФН- $\alpha 2b$, де важливо забезпечити високу прихильність до річного курсу високодозової терапії.

Потенційна ємність ринку визначається кількістю пацієнтів, які продовжують отримувати інтерферонову терапію. Наприклад, хронічним гепатитом В страждає близько 296 мільйонів людей у світі [46].

11.3. Конкурентні переваги та ціннісна пропозиція

Таблиця 11.1 Конкурентні переваги

Характеристика	Трансдермальний мікроголковий пластир	Ін'єкційні форми (Стандартний ІФН)	Пегільовані форми (Пегінтрон)
Інвазивність	Неінвазивний/Мінімально інвазивний (без болю)	Висока інвазивність (ін'єкції)	Висока інвазивність (ін'єкції)
Фармакокінетика	Прогнозований, згладжений профіль (потенційно зменшує грипоподібний синдром)	Пікова фармакокінетика (високий C_{max})	Пролонгована дія (стабільні концентрації)
Комплаєнс	Високий (зручність, самостійне застосування)	Низький (150 ін'єкцій на рік, страх голок)	Середній (1 ін'єкція на тиждень)
Зберігання	Потенційно краща стабільність завдяки ліофілізованій формі	Вимагає холодового ланцюга (2–8°C)	Вимагає холодового ланцюга (2–8°C)

Ціннісна пропозиція (Value Proposition):

- Для пацієнта: Неінвазивне, безболісне та зручне лікування, що значно покращує якість життя та прихильність до терапії, при цьому зберігаючи високу системну біодоступність.
- Для системи охорони здоров'я: Зниження витрат на утилізацію гострих медичних відходів та навчання пацієнтів техніці ін'єкцій.

11.4. Фінансовий план та розрахунки

Початкові інвестиції (загальний капітал, що потрібен для запуску проєкту) спрямовуються переважно на НДДКР, створення пілотного виробництва, клінічні випробування (Фаза I/II) та маркетинг.

Таблиця 11.2 Структура інвестиційних витрат

Стаття витрат	Сума (тис. грн)	Частка (%)
1. НДДКР та Патентування	5 000	10%
2. Обладнання для пілотного виробництва (Мікроформування, ліофілізація, стерилізація)	25 000	50%
3. Доклінічні та Клінічні випробування (Фаза I/II)	15 000	30%
4. Оборотний капітал та Маркетинг	5 000	10%
Загальні початкові інвестиції (IC)	50 000	100%

Розрахунок базується на плановому обсязі виробництва 100 000 пластирів на рік.

Таблиця 11.3 Розрахунок змінних витрат на одиницю продукції

Стаття витрат (Змінні)	Витрати на 1 пластир (грн)	Обґрунтування (Дані з розділу 8)
Активна субстанція (ІФН- α 2b)	150.00	50 мкг ІФН- α 2b на пластир
Допоміжні речовини (PVP, НА, Трегалоза)	15.00	Біосумісні полімери та стабілізатори
Упаковка (Алюмінієва фольга, PET-плівка)	10.00	Багатошарова бар'єрна упаковка
Загальні змінні витрати (AVC)		
175.00		

Таблиця 11.4 Розрахунок постійних витрат на рік

Стаття витрат (Постійні)	Сума на рік (тис. грн)
Амортизація обладнання (10% від 25 000 тис. грн)	2 500
Оренда/Утримання приміщень (Виробництво Класу А/В/С)	1 500
Зарплата адміністративного та обслуговуючого персоналу	2 000
Загальні постійні витрати (TFC)	6 000

Розрахунок собівартості одиниці продукції ($C_{п}$):

$$C_{п} = AVC + \text{Обсяг виробництва} \cdot TFC \text{ (грн)}$$

$$C_{п} = 175.00 \text{ грн} + 100,000 \text{ одиниць} \cdot 6,000,000 \text{ грн} = 175.00 + 60.00 = 235.00 \text{ грн/пластир}$$

Ціна продажу (P): З урахуванням ринкових аналогів (Пегінтрон) та додаванням 150% націнки для покриття ризиків, дистрибуції та прибутку:

$$P = C_{\text{п}} \times 2.5 = 235.00 \text{ грн} \times 2.5 = 587.50 \text{ грн/пластир}$$

Розрахунок точки беззбитковості (BEP)

Точка беззбитковості показує мінімальний обсяг продажів, за якого доходи покривають витрати.

$$\text{BEP (у натуральних одиницях)} = P - AVCTFC$$

$$\begin{aligned} \text{BEP (у натуральних одиницях)} &= 587.50 \text{ грн} - 175.00 \text{ грн} \times 6,000,000 \text{ грн} \\ &= 412.50 \text{ грн/пластир} \times 6,000,000 \text{ грн} \approx 14,545 \text{ пластирів} \end{aligned}$$

Висновок: Для покриття всіх витрат (постійних та змінних) проєкт повинен продати мінімум 14 545 пластирів на рік. Це становить приблизно 14.5% від планового обсягу виробництва (100 000 одиниць), що свідчить про низький фінансовий ризик [47].

Висновки до розділу 11

Розроблений стартап-проєкт «Трансдермальний пластир з мікроголками для доставки ІФН- α 2b» має високий комерційний потенціал. Незважаючи на значні початкові інвестиції, пов'язані з розробкою та виробництвом комбінованого медичного виробу, фінансові розрахунки демонструють його економічну доцільність. Низька точка беззбитковості (14 545 пластирів) забезпечує стійкість проєкту.

Успішна реалізація проєкту дозволить вивести на ринок інноваційну, зручну та безпечну форму ІФН- α 2b, вирішивши критичні проблеми пацієнтського комплаєнсу та інвазивності лікування.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано класифікацію трансдермального пластиру з мікроголками як комбінованого медичного виробу класу IIb, де основною дією виробу є доставка препарату, а фармакологічний ефект ІФН- $\alpha 2b$ є вторинним, що визначає регуляторний підхід згідно з ПКМУ №753.
2. Розроблено оптимальну конструкцію з чотиришаровою архітектурою (підкладка, резервуар, масив мікроголок 700 мкм, адгезивний шар) та формуляцією на основі PVP K40 (35%), гіалуронової кислоти (12%) і трегалози (12%), що забезпечує міцність $>0,3$ Н/голку та біодоступність 60-85%.
3. Впроваджено технологію гамма-стерилізації при -40°C дозою 25 кГр з радіопротекторною стратегією, що дозволяє досягти SAL 10^{-6} при збереженні $>90\%$ біологічної активності ІФН- $\alpha 2b$ протягом 18 місяців терміну придатності.
4. Ідентифіковано п'ять критичних ризиків (мікробна контамінація, денатурація білка, дефекти мікроголок, нерівномірність дозування, порушення герметичності), проведено валідацію, що забезпечує прийнятний профіль безпеки.
5. Обґрунтовано стратегію клінічної оцінки з дослідженнями біоеквівалентності (очікувана біодоступність 60-85% vs підшкірне введення) та пілотними випробуваннями фази I/II ($n=50-80$), що є достатнім для реєстрації з урахуванням багаторічного досвіду застосування парентерального ІФН- $\alpha 2b$.
6. Розроблено багатошарову упаковку (PET/Al/LDPE) з бар'єром для кисню ($<0,005$ см³/м²/добу) та світла ($>99,9\%$), що гарантує стабільність білка при зберіганні $2-8^{\circ}\text{C}$ згідно з валідацією за ICH Q1A.

7. Оцінено комерційний потенціал: точка беззбитковості 14 545 пластирів (14,5% планової потужності) при ціні 587,50 грн/пластир підтверджує економічну доцільність проєкту з терміном окупності 3-4 роки та потенційним охопленням 500+ тис. пацієнтів з хронічними гепатитами в Україні.

Розроблений технічний файл повністю відповідає вимогам ПКМУ №753 та міжнародних стандартів (ISO 13485, ISO 14971, ISO 10993) і є готовим для подання на реєстрацію до Держлікслужби України. Впровадження трансдермальної системи доставки ІФН- α 2b вирішує критичну проблему низької прихильності пацієнтів до парентеральної терапії та має високий соціально-економічний потенціал для системи охорони здоров'я.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. DrugBank Online. Interferon alfa-2b. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00105> (дата звернення: 01.12.2025).
2. Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice C.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annual Review of Immunology*. 2014. Vol. 32. P. 513-545.
3. Schoggins J.W. Interferon-stimulated genes: what do they all do? *Annual Review of Virology*. 2019. Vol. 6. P. 567-584.
4. Donnelly R.F., Raj Singh T.R., Garland M.J. et al. Hydrogel-forming microneedle arrays for enhanced transdermal drug delivery. *Advanced Functional Materials*. 2012. Vol. 22(23). P. 4879-4890.
5. World Health Organization. Hepatitis B. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (дата звернення: 01.12.2025).
6. Larrañeta E., McCrudden M.T.C., Courtenay A.J., Donnelly R.F. Microneedles: a new frontier in nanomedicine delivery. *Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 33(5). P. 1055-1073.
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <https://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 01.12.2025).
8. Prausnitz M.R. Engineering microneedle patches for vaccination and drug delivery to skin. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*. 2017. Vol. 8. P. 177-200.
9. Chen B.Z., Ashfaq M., Zhang X. et al. In vitro and in vivo assessment of polymer microneedles for controlled transdermal drug delivery. *Journal of Drug Targeting*. 2018. Vol. 26(8). P. 720-729.

10. Tucak A., Sirbubalo M., Hindija L. et al. Microneedles: characteristics, materials, production methods and commercial development. *Micromachines*. 2020. Vol. 11(11). P. 961.
11. Lee I.C., He J.S., Tsai M.T., Lin K.C. Fabrication of a novel partially dissolving polymer microneedle patch for transdermal drug delivery. *Journal of Materials Chemistry B*. 2015. Vol. 3(2). P. 276-285.
12. Alimardani V., Abolmaali S.S., Tamaddon A.M. et al. Recent advances on microneedle arrays-mediated technology in cancer diagnosis and therapy. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021. Vol. 11(3). P. 788-816.
13. Waghule T., Singhvi G., Dubey S.K. et al. Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 109. P. 1249-1258.
14. Manning M.C., Chou D.K., Murphy B.M. et al. Stability of protein pharmaceuticals: an update. *Pharmaceutical Research*. 2010. Vol. 27(4). P. 544-575.
15. Lutton R.E.M., Larrañeta E., Kearney M.C. et al. A novel scalable manufacturing process for the production of hydrogel-forming microneedle arrays. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015. Vol. 494(2). P. 417-429.
16. Ita K. Transdermal drug delivery: progress and challenges. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2014. Vol. 24(3). P. 245-250.
17. Hao Y., Li W., Zhou X. et al. Microneedles-based transdermal drug delivery systems: a review. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2017. Vol. 13(12). P. 1581-1597.
18. Alkilani A.Z., McCrudden M.T.C., Donnelly R.F. Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*. 2015. Vol. 7(4). P. 438-470.

- 19.Larrañeta E., Lutton R.E.M., Woolfson A.D., Donnelly R.F. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: materials science, manufacture and commercial development. Materials Science and Engineering: R: Reports. 2016. Vol. 104. P. 1-32.
- 20.Постанова Кабінету Міністрів України № 753 від 02.10.2013 «Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/753-2013-п> (дата звернення: 01.12.2025).
- 21.Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council on medical devices. Official Journal of the European Union. 2017. L 117/1.
- 22.ISO 14971:2019. Medical devices — Application of risk management to medical devices. Geneva: International Organization for Standardization, 2019.
- 23.ISO 13485:2016. Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes. Geneva: International Organization for Standardization, 2016.
- 24.ICH Harmonised Guideline Q1A(R2). Stability testing of new drug substances and products. International Council for Harmonisation, 2003.
- 25.Chen M.C., Lin Z.W., Ling M.H. Near-infrared light-activatable microneedle system for treating superficial tumors by combination of chemotherapy and photothermal therapy. ACS Nano. 2016. Vol. 10(1). P. 93-101.
- 26.Vora L.K., Courtenay A.J., Tekko I.A. et al. Pullulan-based dissolving microneedle arrays for enhanced transdermal delivery of small and large biomolecules. International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 146. P. 290-298.

27. Lee K., Lee C.Y., Jung H. Dissolving microneedles for transdermal drug administration prepared by stepwise controlled drawing of maltose. *Biomaterials*. 2011. Vol. 32(11). P. 3134-3140.
28. Державна фармакопея України. 2-е вид. Доповнення 4. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
29. ISO 11137-2:2013. Sterilization of health care products — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose. Geneva: International Organization for Standardization, 2013.
30. European Medicines Agency. ICH guideline Q9 on quality risk management. EMA/CHMP/ICH/24235/2006. Amsterdam, 2015.
31. ISO 10993-1:2018. Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process. Geneva: International Organization for Standardization, 2018.
32. Courtenay A.J., McAlister E., McCrudden M.T.C. et al. Hydrogel-forming microneedle arrays as a therapeutic option for transdermal esketamine delivery. *Journal of Controlled Release*. 2020. Vol. 322. P. 177-186.
33. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. EMA/CHMP/106853/2012 Rev. 1. Amsterdam, 2018.
34. Rodgers A.M., Cordeiro A.S., Donnelly R.F. Technology update: dissolvable microneedle patches for vaccine delivery. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2019. Vol. 12. P. 379-398.
35. FDA. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services, 2014.

36. ICH Harmonised Guideline E6(R2). Good Clinical Practice. International Council for Harmonisation, 2016.
37. ISO 15223-1:2021. Medical devices — Symbols to be used with information to be supplied by the manufacturer. Geneva: International Organization for Standardization, 2021.
38. ICH Harmonised Guideline Q1E. Evaluation for stability data. International Council for Harmonisation, 2003.
39. ISO 11607-1:2019. Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems. Geneva: International Organization for Standardization, 2019.
40. ASTM F1980-21. Standard guide for accelerated aging of sterile barrier systems for medical devices. West Conshohocken: ASTM International, 2021.
41. ASTM D3985-17. Standard test method for oxygen gas transmission rate through plastic film and sheeting using a coulometric sensor. West Conshohocken: ASTM International, 2017.
42. ISO 11737-1:2018. Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products. Geneva: International Organization for Standardization, 2018.
43. Lambert P., Johnston C. Disinfection kinetics: a new hypothesis and model for the tailing of log-survivor/time curves. *Journal of Applied Microbiology*. 2000. Vol. 88(5). P. 907-913.
44. ISO 14644-1:2015. Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. Geneva: International Organization for Standardization, 2015.

45. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C: Final update of the series. Journal of Hepatology. 2020. Vol. 73(5). P. 1170-1218.
46. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2024. Geneva: WHO, 2024. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> (дата звернення: 01.12.2025).
47. Ries E. The Lean Startup: How Today's Entrepreneurs Use Continuous Innovation to Create Radically Successful Businesses. New York: Currency, 2011.

Додаток А. Критичні контрольовані параметри виробництва

Стадія та підстадія технологічного процесу	Контрольна точка	Параметри для контролювання	Нормативне значення параметру	Методи контролю та/або прилад	Періодичність контролю
1	2	3	4	5	6
ДР 2. Санітарна підготовка виробництва	Кт 2.1	Режим стерилізації обладнання	140 °С, 0,5 МПа, 2 години	Термометр, манометр, таймер	Кожна стерилізація
ДР 3.1. Підготовка вентиляційного повітря	Кт 3.1.1	Ефективність фільтрування	Ефективність фільтру тонкої очистки 98%	Тест на проникність	Регулярно (за графіком валідації)
ДР 3.2. Підготовка аераційного повітря	Кт 3.2.1	Тиск компресування	0,3 МПа	Манометр	Безперервно
ДР 4.2. Підготовка води для ін'єкцій	Кт 4.2.1	Мікробіологічна чистота	Згідно з Фармакопесю (Стерильно)	Мікробіологічний посів	Кожна партія

Продовження Додатка А

1	2	3	4	5	6
ТП 6. Виготовлення масиву мікроголок	Кт 6.1	Геометричні параметри голок	Висота 600–800 мкм, Діаметр вершини 5–10 мкм	Візуальний контроль під мікроскопом	Кожна партія
ТП 7. Приготування розчину інтерферону	Кт 7.1	Температура та pH розчину	2–8 °C, pH 7,0±0,2	Термометр, pH-метр	Безперервно
	Кт 7.2	Швидкість перемішування (при внесенні Інтерферону)	100–150 об/хв	Тахометр (магнітна мішалка)	Кожна операція
ТП 8. Формування резервуару (дозування)	Кт 8.1	Об'єм дози / Глибина занурення	300–500 мкм (60–80% висоти голок)	Мікроскоп зі шкалою / Спеціалізоване обладнання	Кожна партія
ТП 9. Виготовлення адгезивного шару	Кт 9.1	В'язкість адгезивної композиції	3000–8000 сП	Віскозиметр	Кожна партія
ТП 12. Первинна упаковка	Кт 12.1	Герметичність зварних швів	Залишковий кисень <2%	Аналізатор кисню	Кожна партія

Продовження Додатка А

1	2	3	4	5	6
ТП 13. Стерилізація (Гамма-стерилізація)	Кт 13.1	Поглинена доза опромінення	15–25 кГр	Дозиметричні індикатори	Кожна партія
	Кт 14.2	Пенетраційна здатність	Проникнення не менше 400 мкм, ≥90% голок проникають	Тест на модельних мембранах	Кожна серія
	Кт 14.3	Стерильність та Мікробіологічні ендотоксини	Стерильно, <0,5 МО/мл	Мембранна фільтрація, LAL- тест	Кожна серія
ТП 16. Випуск готової продукції	Кт 16.1	Документальна перевірка	Відповідність усіх протоколів специфікаціям, Дозвіл Уповноваженої особи	Перевірка документації	Кожна серія

Додаток Б. Технологічна схема виробництва

