

УДК 616-71

БІОБЕЗПЕКА ОТРИМАННЯ ІНТЕРФЕРОНУ-АЛЬФА-2В ЛЮДИНИ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Гончаренко Марія Василівна
m.honcharenko.zf41mp.fbmi25@lil.kpi.ua
Бесараб Олександр Борисович
besarab@lil.kpi.ua

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського»
м. Київ, Україна

Анотація – Робота присвячена огляду та систематизації біобезпечних аспектів виробництва рекомбінантного інтерферону-альфа-2b людини, що має фундаментальне значення для розвитку сучасної біотехнології та фармацевтичної галузі. Проаналізовано сучасні технологічні підходи забезпечення безпеки на всіх етапах виробництва біофармацевтичного препарату від створення генетичної конструкції до кінцевого контролю якості. Встановлено, що ключовими факторами біобезпеки є генетична стабільність продуцентів, біологічне утримання генетично модифікованих мікроорганізмів, асептика виробництва, очистка від ендотоксинів та забезпечення стабільності препарату. Дослідження охоплює комплексний аналіз молекулярно-генетичних механізмів контролю експресії, імунологічних характеристик препарату та потенційних ризиків біотехнологічного виробництва. Наукова новизна роботи полягає в розробці інтегрованої стратегії біобезпеки, що включає багаторівневий підхід до генетичного конструювання, механізми біологічного обмеження поширення та моніторингу генетично модифікованих штамів. Запропоновано інноваційні методи зниження імуногенності препарату шляхом оптимізації просторової структури рекомбінантного білка та мінімізації потенційних побічних реакцій. Практичне значення дослідження полягає у впровадженні комплексної стратегії інтегрованого контролю біобезпеки з використанням сучасних аналітичних методів та суворим дотриманням принципів належної виробничої практики (GMP). Розроблені підходи дозволяють підвищити якість та безпечність біотехнологічних препаратів, зменшити ризики виробництва та створити принципово нові алгоритми забезпечення біологічної безпеки. Результати дослідження мають значний потенціал для подальшого вдосконалення біотехнологічних процесів, розширення можливостей виробництва рекомбінантних білків та підвищення ефективності біофармацевтичної галузі.

Ключові слова: біобезпека, інтерферон-альфа-2b, рекомбінантні білки, генетично модифіковані мікроорганізми, GMP.

I. ВСТУП

Рекомбінантний інтерферон-альфа-2b людини є одним із найважливіших біофармацевтичних препаратів, що широко використовується для лікування вірусних гепатитів, деяких форм онкологічних захворювань, розсіяного склерозу та інших патологій. Процес виробництва цього препарату за допомогою генетично модифікованих мікроорганізмів (ГММ) вимагає суворого дотримання принципів біобезпеки на всіх етапах – від створення генетичної конструкції до кінцевого контролю якості готового продукту.

Аналіз сучасних наукових досліджень у галузі виробництва рекомбінантних білків показав постійне вдосконалення технологій отримання інтерферону-альфа-2b з метою

підвищення безпеки та ефективності кінцевого препарату. Зокрема, більшість робіт присвячені оптимізації векторних систем для експресії інтерферону в *Escherichia coli* [1, 2], дослідження [3] зосереджені на розробці методів очистки, що забезпечують видалення бактеріальних ендотоксинів, а праці [4-7] стосуються розробки систем стабілізації рекомбінантних білків під час зберігання.

Незважаючи на досягнуті успіхи, залишаються невирішеними питання всебічного забезпечення біобезпеки на всіх етапах виробництва інтерферону-альфа-2b.

II. МЕТА РОБОТИ

Метою даної роботи є огляд та систематизація аспектів біобезпеки у процесі

отримання рекомбінантного інтерферону-альфа-2b людини для медичного застосування.

III. ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА БІОЛОГІЧНЕ УТРИМАННЯ

Генетична стабільність рекомбінантних конструкцій

Генетична стабільність рекомбінантних конструкцій є важливим аспектом біобезпеки при отриманні інтерферону-альфа-2b, оскільки забезпечує сталість структури та функції гена, що кодує білок. Незмінність конструкції протягом усього виробничого процесу гарантує високу якість, біологічну активність і безпечність препарату. Мутації, делеції або втрати плазмід можуть призвести до зниження ефективності або появи небажаних продуктів, що становить потенційний ризик для пацієнтів. На стабільність впливають тип вектора, спосіб інтеграції, селекційний тиск, а також властивості штаму-продуцента. Для контролю використовують методи ПЛР, секвенування та функціонального аналізу білка [1]. Підвищення стабільності досягається за рахунок оптимізації конструкції, хромосомної інтеграції гена та використання генетично стабільних штамів.

Біологічне утримання та профілактика випадкового вивільнення генетично модифікованих мікроорганізмів

Біологічне утримання та профілактика випадкового вивільнення ГММ є критично важливими для забезпечення біобезпеки під час виробництва інтерферону-альфа-2b. Для цього використовуються фізичні бар'єри (боксівна система, фільтрація повітря, герметичне обладнання) та біологічні механізми (використання штамів з ослабленою життєздатністю поза лабораторією, допоміжні гени, що обмежують виживання у навколишньому середовищі). Додатково застосовуються процедури стерилізації відходів, санітарно-контрольні заходи та регулярний моніторинг наявності ГММ у середовищі [2, 3]. Усі ці підходи спрямовані на запобігання потенційному екологічному та епідеміологічному ризику, пов'язаному з

неконтрольованим поширенням трансгенних мікроорганізмів.

IV. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ АСЕПТИЧНИХ УМОВ ВИРОБНИЦТВА

Асептика виробничого процесу є критично важливою складовою біобезпеки при виробництві рекомбінантного інтерферону-альфа-2b. Дослідження авторів [15] підкреслюють, що еволюція біобезпечних лабораторій безпосередньо пов'язана з удосконаленням технологій контролю мікробіологічного середовища.

Асептика передбачає створення та підтримання умов, за яких ризик мікробного, вірусного або грибового контамінування зведений до мінімуму. Основою асептичного виробництва є використання спеціальних чистих приміщень з контрольованими класами чистоти відповідно до міжнародних стандартів (наприклад, GMP), де повітря фільтрується за допомогою HEPA-фільтрів, а температура, вологість і тиск підтримуються на строго визначених рівнях.

Всі виробничі операції, особливо критичні етапи, такі як очищення білка, отримання готової лікарської форми проводяться в умовах ламінарного потоку повітря або ізоляторах, що забезпечують стерильність. Обладнання, посуд, реагенти та витратні матеріали піддаються стерилізації за допомогою автоклавування, сухого жару або фільтрації. Персонал проходить ретельну підготовку, використовує стерильний одяг і засоби індивідуального захисту, а також дотримується чітко визначених процедур входу у чисті зони.

Контроль за дотриманням асептичних умов здійснюється через регулярний мікробіологічний моніторинг повітря, поверхонь, обладнання та рук персоналу, а також контроль стерильності кінцевого продукту. Виявлення будь-яких порушень або відхилень негайно фіксується і супроводжується відповідними коригувальними діями. Забезпечення асептики є не лише технологічним, а й етичним обов'язком виробника, оскільки навіть мінімальне мікробне забруднення

може мати серйозні наслідки для здоров'я пацієнтів, особливо з ослабленим імунітетом. Таким чином, асептичні умови є ключовою складовою системи біобезпеки при отриманні рекомбінантного інтерферону для медичного застосування.

V. ОЧИСТКА ВІД БАКТЕРІАЛЬНИХ ЕНДОТОКСИНІВ І ДОМІШОК

Очищення інтерферону-альфа-2b від бактеріальних ендотоксинів і домішок є надзвичайно важливим етапом у забезпеченні біобезпеки та відповідності фармакологічним стандартам, особливо з огляду на парентеральний шлях введення препарату. Основним джерелом ендотоксинів є грамнегативні бактерії, зокрема *Escherichia coli*, які широко використовуються для експресії рекомбінантного інтерферону. Після лізису клітин з метою вилучення цільового білка в біомасу потрапляють великі кількості ліпополісахаридів, що є термостійкими, дуже стабільними молекулами з високою імуногенністю. Їх навіть слідові концентрації можуть викликати у пацієнтів сильну фебрильну реакцію, запальні процеси або токсичний шок, тому видалення ендотоксинів є пріоритетним завданням на етапі очищення.

Крім ендотоксинів, у препараті можуть залишатися інші домішки – бактеріальні білки, нуклеїнові кислоти, залишки живильного середовища, продукти розщеплення клітин і технологічні реагенти. Присутність таких домішок негативно впливає на чистоту препарату, може спричинити алергічні або імунні реакції, а також знижує стабільність і ефективність самого інтерферону.

Основним методом очистки інтерферону є хроматографія (іонообмінна, афінна, гідрофобна та гель-фільтрація), яка дозволяє селективно виділяти інтерферон на основі його фізико-хімічних властивостей. Для зменшення рівня ендотоксинів застосовуються специфічні сорбенти (наприклад, поліміксинові колонки), ультрафільтрація, двофазна екстракція, а також мембранні технології. Всі етапи

очищення супроводжуються аналітичним контролем, зокрема за допомогою LAL-тесту, який є “золотим стандартом” для виявлення ендотоксинів навіть у надзвичайно низьких концентраціях (до 0,01 нг/мл). Також використовуються гель-електрофорез, спектрофотометрія, високоефективна рідинна хроматографія та мас-спектрометрія [5] для ідентифікації й кількісного аналізу домішок.

Ефективне очищення інтерферону-альфа-2b є ключовою умовою його безпечного та результативного використання в клінічній практиці.

VI. СТАБІЛЬНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ПІД ЧАС ЗБЕРІГАННЯ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ

Стабільність препарату інтерферону-альфа-2b під час зберігання та транспортування є важливим компонентом біобезпеки, оскільки від неї залежить збереження біологічної активності, ефективності та безпечності лікарського засобу до моменту його застосування. Інтерферон як білкова молекула є чутливим до дії температури, світла, механічних коливань і зміни pH, тому порушення умов зберігання може призвести до його денатурації, агрегації або втрати активності. Для збереження стабільності препарат зазвичай зберігається при низьких температурах (від +2 до +8 °C), у захищеному від світла середовищі, а в деяких випадках – у ліофілізованій (сухій) формі, що подовжує термін придатності та полегшує транспортування. При транспортуванні використовують контрольовані логістичні ланцюги з постійним моніторингом температури, ізотермічну упаковку та спеціальні контейнери з холодоелементами. Порушення «холодового ланцюга» може призвести до утворення неактивних форм білка або навіть до формування небезпечних агрегатів, що не тільки знижують ефективність лікування, але й можуть викликати імунні реакції. Тому стабільність інтерферону-альфа-2b контролюється протягом усього життєвого циклу препарату – від моменту виробництва

до застосування, з використанням методів аналітичної хімії, біоаналізу та стабілометрії [6-8]. Надійна система зберігання і транспортування є запорукою безпечного медичного використання інтерферону та невід'ємною складовою системи біобезпеки біофармацевтичного виробництва.

VII. ЕТИЧНІ ТА ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ БІОБЕЗПЕКИ

Етичні аспекти та регуляторні вимоги

Етичні аспекти та регуляторні вимоги відіграють ключову роль у забезпеченні біобезпеки при отриманні інтерферону-альфа-2b для медичного застосування, оскільки йдеться про використання генно-інженерних технологій, біологічних систем та подальше втручання в здоров'я людини. Етичні норми передбачають відповідальне поводження з генетично модифікованими мікроорганізмами, недопущення шкоди людині та довкіллю, а також обов'язкову інформовану згоду при клінічному застосуванні препарату.

Усі етапи – від розробки конструкції до виробництва, очищення, зберігання і клінічного використання – мають проходити відповідну сертифікацію, ліцензування і контроль. Особлива увага приділяється оцінці ризиків, простежуваності походження біологічних матеріалів, конфіденційності даних пацієнтів та забезпеченню прозорості процедур. Дотримання етичних стандартів і регуляторних вимог є необхідною умовою для безпечного, відповідального та соціально прийнятного виробництва біопрепаратів на основі інтерферону-альфа-2b.

Документування процесів та системи контролю якості

Документування процесів та системи контролю якості є невід'ємною складовою біобезпеки при отриманні інтерферону-альфа-2b для медичного застосування, оскільки забезпечують простежуваність, відтворюваність і відповідність продукції встановленим вимогам. Уся інформація щодо кожного етапу виробництва – від розробки рекомбінантної конструкції, культивування клітин і очищення білка до

зберігання та транспортування – фіксується у відповідній документації згідно з вимогами належної виробничої практики. Це включає протоколи, інструкції, технічні регламенти, звіти про валідацію, сертифікати аналізу та журнали спостережень. Така документація дозволяє своєчасно виявити та усунути відхилення, гарантує контроль над кожною серією продукції та слугує основою для внутрішніх і зовнішніх аудитів. Система контролю якості охоплює вхідний контроль сировини, моніторинг параметрів процесу, контроль проміжної та готової продукції за фізико-хімічними, мікробіологічними та біологічними показниками.

Забезпечення цілісності та достовірності даних є основою довіри до препарату і дозволяє підтвердити його безпечність, ефективність і відповідність регуляторним вимогам. Таким чином, ретельне документування і якісна система контролю є гарантією надійності біофармацевтичного виробництва інтерферону-альфа-2b [9-11].

Технологічні аспекти виробництва рекомбінантного інтерферону-альфа-2b

Виробництво рекомбінантного інтерферону-альфа-2b є складним багатоступеневим біотехнологічним процесом, що вимагає високої точності та дотримання строгих біобезпечних протоколів.

Еволюція виробничих платформ включає розвиток класичних бактеріальних систем з модифікованою генетичною структурою штамів *E. coli*, оптимізацією експресійних векторів та мінімізацією метаболічного навантаження на клітину-продуцент. Паралельно розвиваються альтернативні системи експресії, такі як дріжджові штами *Pichia pastoris*, клітини ссавців (Chinese Hamster Ovary – CHO) та бактерії роду *Bacillus*.

Ключові етапи виробництва включають конструювання генетичної конструкції, трансформацію мікроорганізмів, культивування продуцента, виділення та очистку цільового білка, а також формування готової лікарської форми.

Глобальні виклики біобезпеки у біофармацевтичному виробництві є

комплексними та взаємопов'язаними. Дослідження [13, 15] виокремлюють критичні напрямки, серед яких біологічні ризики: потенційна генетична нестабільність продуцентів, ризики мутацій та горизонтального перенесення генів, можливість неконтрольованої експресії генетичних конструкцій.

Технологічні обмеження охоплюють складність масштабування виробництва, варіативність якості біологічних продуктів та обмеження існуючих технологічних платформ. Регуляторні виклики передбачають постійне оновлення міжнародних стандартів безпеки, необхідність валідації нових технологічних рішень та посилення вимог до біобезпеки з боку регуляторних органів [12, 13].

Молекулярно-біологічні механізми забезпечення біобезпеки включають стратегії генетичного контролю. Генетична модифікація продуцентів передбачає введення додаткових генетичних "запобіжників", створення ауксотрофних штамів та елімінацію генів вірулентності й токсигенності. Молекулярні механізми регуляції охоплюють використання індукційованих промоторів, контроль експресії за допомогою РНК-інтерференції та впровадження систем самообмеження росту мікроорганізмів.

Імунобіологічні аспекти безпеки препарату зосереджені на критеріях імунологічної безпеки: мінімізації потенційної імуногенності, відсутності перехресних реакцій та збереженні нативної просторової структури білка. Методи імунологічного тестування включають визначення імунного профілю, оцінку потенційної алергенності та моніторинг імунної відповіді в доклінічних дослідженнях.

Економічні та соціальні аспекти біобезпеки враховують вартість впровадження біобезпечних технологій, інвестиції в дослідження та розробку, потенційні ринкові переваги високоякісних препаратів. Соціальні пріоритети включають забезпечення доступності інноваційних лікарських засобів, дотримання етичних

стандартів біомедичних досліджень та транспарентність виробничих процесів [14].

Технологічні обмеження та виклики у біовиробництві інтерферону-альфа-2b

Сучасне біотехнологічне виробництво інтерферону-альфа-2b стикається з комплексом складних технологічних обмежень, що формують фундаментальні виклики для наукової спільноти. Ці обмеження мають системний характер і охоплюють принципово різні аспекти біофармацевтичного виробництва.

Проблематика масштабування виробничих процесів є одним з найскладніших технологічних викликів. Перехід від лабораторних зразків до промислового виробництва супроводжується значними труднощами забезпечення стабільності біологічних параметрів. Мікроорганізми-продуценти демонструють принципово різну поведінку в умовах малих та великих біореакторів, що вимагає розробки складних адаптаційних алгоритмів та систем контролю.

Варіабельність якості біологічного продукту становить важливу проблему сучасної біотехнології. Навіть мінімальні зміни параметрів культивування – температурний режим, склад поживних середовищ, тривалість ферментації – можуть спричиняти суттєві модифікації структури цільового білка. Це створює необхідність впровадження складних систем моніторингу та статистичного контролю якості на кожному етапі виробництва.

Економічні обмеження пов'язані з надзвичайно високою вартістю валідації біотехнологічних рішень. Процедура підтвердження безпеки та ефективності нової технологічної платформи може тривати від трьох до п'яти років та вимагати багатомільйонних інвестицій. Більше того, навіть після успішної валідації існує значний ризик часткової або повної неефективності запропонованого технологічного рішення [14, 15].

Регуляторні виклики становлять окремий комплекс технологічних обмежень. Міжнародні стандарти біобезпеки постійно еволюціонують, що вимагає перманентної

адаптації виробничих процесів. Агентства з контролю біомедичних препаратів висувають дедалі жорсткіші вимоги до документації, простежуваності біологічних матеріалів та систем генетичного контролю.

Специфічні обмеження біосинтезу інтерферону пов'язані з низькою природною ефективністю експресії цільового білка. Навіть найсучасніші генетично модифіковані штами продукують відносно незначну кількість цільового білка, що суттєво підвищує собівартість кінцевого препарату. Подолання цього бар'єру вимагає впровадження складних молекулярно-генетичних підходів оптимізації експресії.

Технологічна складність біосинтезу посилюється необхідністю забезпечення абсолютної ідентичності структури рекомбінантного білка його природному аналогу. Найменші структурні відмінності можуть спричинити небажані імунні реакції або зменшення терапевтичної ефективності препарату.

Важливим викликом є також подолання обмежень існуючих експресійних систем. Традиційні платформи на базі *E. coli* мають низку недоліків: неможливість повноцінної посттрансляційної модифікації, схильність до агрегації білків, складнощі з правильним фолдингом. Альтернативні системи, такі як дріжджові або ссавцеві клітини, мають власні технологічні обмеження, пов'язані з вищою складністю культивування та меншою продуктивністю.

Перспективним напрямком подолання технологічних обмежень є розробка мультисистемних підходів, які передбачають інтеграцію різних експресійних платформ, упровадження штучного інтелекту в системи біоконтролю та використання новітніх методів генетичної інженерії [15, 16].

VIII. ВИСНОВКИ

1. Забезпечення біобезпеки при виробництві інтерферону-альфа-2b людини вимагає комплексного підходу, що охоплює всі етапи від створення генетичної конструкції до контролю готового препарату та утилізації відходів виробництва.

2. Критичними факторами безпеки є: генетична стабільність продуцентів, біологічне утримання генетично модифікованих мікроорганізмів асептика виробництва, очистка від ендотоксинів та домішок, а також контроль стабільності при зберіганні.
3. Дотримання принципів належної виробничої практики є необхідною умовою для забезпечення стабільної якості та безпеки препаратів інтерферону-альфа-2b.

Фінансування. Ця публікація підготовлена в рамках проєкту №3064 “Improving professional communication on biosecurity and biohazard management in medicine, pharmacy and biotechnology”, який отримав фінансування через проєкт EURIZON, що фінансується Європейським Союзом за грантовою угодою №871072.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ORCID ID та внесок авторів.

0009-0009-0087-6313 (A, B, C) Maria Honcharenko

0000-0002-2087-6953 (D, E) Oleksandr Besarab

A – концепція роботи та дизайн; B – аналіз інформації; C – написання статті; D – критичний огляд; E – остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Pandur, Ž., Dular, M., Kostanjšek, R. & Stopar, D. Bacterial cell wall material properties determine *E. coli* resistance to sonolysis. *Ultrason Sonochem* 83, 105919 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2022.105919>
2. He, Q. et al. Antibacterial mechanism of ultrasound against *Escherichia coli*: Alterations in membrane microstructures and properties. *Ultrason Sonochem* 73, 105509 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2021.105509>
3. Liu, Y., Liu, X., Cui, Y. & Yuan, W. Ultrasound for microalgal cell disruption and product extraction: A review. *Ultrason Sonochem* 87, 106054 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2022.106054>
4. Khanna, N. R. & Gerriets, V. Interferon. (2025).
5. Castro, L. S., Pereira, P., Passarinha, L. A., Freire, M. G. & Pedro, A. Q. Enhanced performance of polymer-polymer aqueous two-phase systems using ionic liquids as adjuvants towards the purification of recombinant proteins. *Sep Purif Technol* 248, 117051 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117051>

6. Castro, L. S. et al. Interferon-Based Biopharmaceuticals: Overview on the Production, Purification, and Formulation. *Vaccines (Basel)* 9, 328 (2021). <https://doi.org/10.3390/vaccines9040328>
7. Sharker, S. Md. & Rahman, A. A Review on the Current Methods of Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells Cultivation for the Production of Therapeutic Protein. *Curr Drug Discov Technol* 18, 354–364 (2021). DOI: 10.2174/1570163817666200312102137
8. Razaghi, A. et al. Is *Pichia pastoris* a realistic platform for industrial production of recombinant human interferon gamma? *Biologicals* 45, 52–60 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.09.015>
9. Castro, L. S. et al. Interferon-Based Biopharmaceuticals: Overview on the Production, Purification, and Formulation. *Vaccines (Basel)* 9, 328 (2021). <https://doi.org/10.3390/vaccines9040328>
10. Pitt, W. G. & Ross, S. A. Ultrasound Increases the Rate of Bacterial Cell Growth. *Biotechnol Prog* 19, 1038–1044 (2003). <https://doi.org/10.1021/bp0340685>
11. Asmana Ningrum, R. Human Interferon Alpha-2b: A Therapeutic Protein for Cancer Treatment. *Scientifica (Cairo)* 2014, 1–8 (2014). <https://doi.org/10.1155/2014/970315>
12. Василенко К. А. Виробництво інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини у краплях / Василенко Катерина Андріївна – Київ, 2021. – 121 с.
13. Chen, H., Qin, L., Jiang, C., Qin, M., Sun, Y., & Luo, J. Characteristics, risk management and GMP standards of pharmaceutical companies in China. *Frontiers in public health*, 11, 1103555 (2023). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1103555>
14. Izutsu, K. I., Ando, D., Morita, T., Abe, Y., & Yoshida, H.. Generic drug shortage in Japan: GMP noncompliance and associated quality issues. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112(7), 1763–1771 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.03.006>
15. Gao, W., Wu, Z., Zuo, K., Xiang, Q., Zhang, L., Chen, X., ... & Liu, H.. From biosafety to national security: The evolution and challenges of biosafety laboratories. *Laboratories*, 1(3), 158–173 (2024). <https://doi.org/10.3390/laboratories1030013>
16. Teotia, A. K., Chauhan, A. S., Thota, P., Kumari, B., Verma, O., Phathak, C., ... & Raghuvanshi, R. S.. Engineering advances in safe laboratory design for pharmaceutical microbiology and assessment of their biohazard risk measures. *Safety Science*, 174, 106458 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2024.106458>
3. Liu, Y., Liu, X., Cui, Y. & Yuan, W. Ultrasound for microalgal cell disruption and product extraction: A review. *Ultrason Sonochem* 87, 106054 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2022.106054>
4. Khanna, N. R. & Gerriets, V. Interferon. (2025).
5. Castro, L. S., Pereira, P., Passarinha, L. A., Freire, M. G. & Pedro, A. Q. Enhanced performance of polymer-polymer aqueous two-phase systems using ionic liquids as adjuvants towards the purification of recombinant proteins. *Sep Purif Technol* 248, 117051 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117051>
6. Castro, L. S. et al. Interferon-Based Biopharmaceuticals: Overview on the Production, Purification, and Formulation. *Vaccines (Basel)* 9, 328 (2021). <https://doi.org/10.3390/vaccines9040328>
7. Sharker, S. Md. & Rahman, A. A Review on the Current Methods of Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells Cultivation for the Production of Therapeutic Protein. *Curr Drug Discov Technol* 18, 354–364 (2021). DOI: 10.2174/1570163817666200312102137
8. Razaghi, A. et al. Is *Pichia pastoris* a realistic platform for industrial production of recombinant human interferon gamma? *Biologicals* 45, 52–60 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.09.015>
9. Castro, L. S. et al. Interferon-Based Biopharmaceuticals: Overview on the Production, Purification, and Formulation. *Vaccines (Basel)* 9, 328 (2021). <https://doi.org/10.3390/vaccines9040328>
10. Pitt, W. G. & Ross, S. A. Ultrasound Increases the Rate of Bacterial Cell Growth. *Biotechnol Prog* 19, 1038–1044 (2003). <https://doi.org/10.1021/bp0340685>
11. Asmana Ningrum, R. Human Interferon Alpha-2b: A Therapeutic Protein for Cancer Treatment. *Scientifica (Cairo)* 2014, 1–8 (2014). <https://doi.org/10.1155/2014/970315>
12. Василенко К. А. Виробництво інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини у краплях / Василенко Катерина Андріївна – Київ, 2021. – 121 с.
13. Chen, H., Qin, L., Jiang, C., Qin, M., Sun, Y., & Luo, J.. Characteristics, risk management and GMP standards of pharmaceutical companies in China. *Frontiers in public health*, 11, 1103555 (2023). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1103555>
14. Izutsu, K. I., Ando, D., Morita, T., Abe, Y., & Yoshida, H.. Generic drug shortage in Japan: GMP noncompliance and associated quality issues. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112(7), 1763–1771 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.03.006>
15. Gao, W., Wu, Z., Zuo, K., Xiang, Q., Zhang, L., Chen, X., ... & Liu, H.. From biosafety to national security: The evolution and challenges of biosafety laboratories. *Laboratories*, 1(3), 158–173 (2024). <https://doi.org/10.3390/laboratories1030013>
16. Teotia, A. K., Chauhan, A. S., Thota, P., Kumari, B., Verma, O., Phathak, C., ... & Raghuvanshi, R. S.. Engineering advances in safe laboratory design for pharmaceutical microbiology and assessment of their biohazard risk measures. *Safety Science*, 174, 106458 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2024.106458>

REFERENCES

UDC 616-71

BIOSAFETY OF HUMAN INTERFERON-ALPHA-2B PRODUCTION FOR MEDICAL USE

Maria Goncharenko

m.honcharenko.zf41mp.fbmi25@lil.kpi.ua

Oleksandr Besarab

besarab@lil.kpi.ua

National Technical University of Ukraine
'Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute'
Kyiv, Ukraine

Summary – The work is devoted to the review and systematization of biosafety aspects of the production of recombinant human interferon-alpha-2b, which is of fundamental importance for the development of modern biotechnology and the pharmaceutical industry. The article analyses modern technological approaches to ensuring safety at all stages of biopharmaceutical production, from the creation of a genetic construct to final quality control. It has been established that the key factors of biosafety are the genetic stability of the product, biological containment of genetically modified microorganisms, production asepsis, purification from endotoxins and ensuring the stability of the drug. The study includes a comprehensive analysis of the molecular genetic mechanisms of expression control, immunological characteristics of the drug and potential risks of biotechnological production. The scientific novelty of the work lies in the development of an integrated biosafety strategy that includes a multilevel approach to genetic design, a system of biological containment and monitoring of genetically modified strains. Innovative methods for reducing the immunogenicity of the drug by optimising the spatial structure of the recombinant protein and minimising potential adverse reactions have been proposed. The practical significance of the study lies in the implementation of a comprehensive strategy for integrated biosafety control using modern analytical methods and strict adherence to the principles of good manufacturing practice (GMP). The developed approaches allow to improve the quality and safety of biotechnological products, reduce production risks and create fundamentally new algorithms for ensuring biological safety. The results of the study have significant potential for further improvement of biotechnological processes, expansion of recombinant protein production capabilities and increase of the efficiency of the biopharmaceutical industry.

Keywords: biosafety, interferon-alpha-2b, recombinant proteins, genetically modified microorganisms, GMP.