

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии,
фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии**

Рабочая программа дисциплины

Промышленная фармацевтическая технология

для обучающихся по программе ординатуры

направление подготовки (специальность)
33.08.01 Фармацевтическая технология

форма обучения
очная

Трудоемкость, зачетные единицы/часы	2 з.е. / 72 ч.
в том числе:	
Контактная работа	48
Самостоятельная работа	24
Форма промежуточной аттестации / семестр	Зачет / 1 семестр

Тверь, 2024

Разработчики:

Заведующая кафедрой управления и экономики фармации, профессор, д.м.н. М.А. Демидова

Доцент кафедры управления и экономики фармации, к.ф.н. Н.Н. Ильина

Рабочая программа рассмотрена и одобрена на заседании кафедры управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии 22 мая 2024 г. (протокол № 4)

Рабочая программа рассмотрена и одобрена на заседании профильного методического совета 23 мая 2024 г. (протокол № 5)

Рабочая программа утверждена на заседании Центрального координационно-методического совета 10 июня 2024 г (протокол №9)

I. Пояснительная записка

Рабочая программа дисциплины **Промышленная фармацевтическая технология** разработана в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования по специальности 33.08.01 Фармацевтическая технология (уровень подготовки кадров высшей квалификации), утвержденным приказом Минобрнауки России от 27 августа 2014 №1142.

1. Цель и задачи дисциплины

Целью освоения дисциплины является формирование у выпускников универсальных и профессиональных компетенций для осуществления фармацевтической деятельности в сфере обращения лекарственных средств в соответствии с законодательством Российской Федерации и стандартами в сфере здравоохранения.

Задачами освоения дисциплины являются:

- обучить ординаторов деятельности провизора, исходя из знаний молекулярной биологии и генетики продуцентов, совершенствования производства методами генной инженерии и инженерной энзимологии, знания фундаментальных основ методов контроля качества и подлинности препаратов, получаемых биотехнологическими методами;
- обучить ординаторов изготовлению биотехнологических лекарственных препаратов, оценке качества сырья, приготовлению питательных сред, полупродуктов и готовых лекарственных средств;
- сформировать у ординаторов компетенции, позволяющие правильно оценивать соответствие биотехнологического производства правилам good manufacturing practice (GMP), соответствие требованиям экологической безопасности применительно к используемым на производстве биообъектам-продуцентам и целевым продуктам;
- обучить ординаторов выбирать наиболее эффективные и рациональные способы совершенствования биообъектов и методы выращивания культур клеток и тканей на основе современных концепций, принятых в мировой практике, а также выработка навыков разработки технологии выбранных лекарственных форм;
- научить проводить оценку качества рекомбинантных белков как лекарственных препаратов.

2. Результаты освоения дисциплины

В результате освоения дисциплины **Промышленная фармацевтическая технология** у обучающегося формируются следующие компетенции:

I) универсальные (УК):

1) готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (УК-1):

з н а т ь

- методологические подходы к абстрактному мышлению, анализу, синтезу при биотехнологическом производстве лекарственных препаратов.

у м е т ь

- применять на практике методологические подходы к абстрактному мышлению, анализу, синтезу при биотехнологическом производстве лекарственных препаратов;

- анализировать и обобщать данные, полученные при биотехнологическом производстве лекарственных препаратов.

II) профессиональные (ПК)

1) готовность к осуществлению технологических процессов при производстве и изготовлении лекарственных средств (ПК-1):

з н а т ь

- требования нормативной документации, регламентирующей проведение биотехнологического процесса, основных продуцентов биологически активных веществ и условия их культивирования, правила GMP, процесс создания рекомбинантных организмов, клеточных культур, основы трансформации биологически активных соединений с помощью микроорганизмов.

у м е т ь

- анализировать технологический регламент производства с выделением отдельных стадий и операций, производить расчеты состава питательной среды, осуществлять процесс ферментации, выделять и очищать готовый продукт.

в л а д е т ь

- навыками приготовления посевного материала, формирования и подготовки питательных сред, загрузки питательной среды в ферментер, поддержания определенных условий среды, оптимальных для осуществления процесса ферментации, выделения и очистки готового продукта.

2) готовность к применению специализированного оборудования, предусмотренного для использования в профессиональной сфере (ПК-3):

з н а т ь

- назначение, устройство и принцип работы специализированного оборудования, используемого в процессе изготовления лекарственных препаратов биотехнологическим путем.

у м е т ь

- осуществлять выбор специализированного оборудования в зависимости от выполняемых задач, приводить оборудование в рабочее состояние, выполнять поставленную задачу при помощи специализированного оборудования.

в л а д е т ь

- навыками работы с приборами и оборудованием, используемым в биотехнологическом процессе.

3) готовность к организации технологических процессов при производстве и изготовлении лекарственных средств (ПК-6):

з н а т ь

- законы и законодательные акты Российской Федерации, нормативно-методические материалы, регламентирующие фармацевтическую деятельность, в частности производство лекарственных препаратов биотехнологическим

путем.

у м е т ь

- организовывать технологические процессы в биотехнологическом производстве лекарственных препаратов.

в л а д е т ь

- навыками организации производства лекарственных препаратов на биотехнологических предприятиях.

2. Место дисциплины в структуре основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре

Дисциплина **Промышленная фармацевтическая технология** входит в Базовую часть Блока 1 программы ординатуры.

В результате освоения программы специалитета сформированы следующие компетенции:

- способность и готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

- способность и готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения за здоровыми и хроническими больными;

- способность и готовность к проведению противоэпидемических мероприятий, организации защиты населения в очагах особо опасных инфекций, при ухудшении радиационной обстановки, стихийных бедствиях и иных чрезвычайных ситуациях;

- способность и готовность к применению социально-гигиенических методик сбора и медико-статистического анализа информации о показателях здоровья взрослого населения и подростков;

- готовность к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания;

- способность к определению у пациентов основных патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ);

- готовность к проведению экспертизы временной нетрудоспособности, участию в проведении медико-социальной экспертизы, констатации биологической смерти человека;

- способность к определению тактики ведения больных с различными нозологическими формами;

- готовность к ведению и лечению пациентов с различными

нозологическими формами в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара;

- готовность к оказанию медицинской помощи при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, не сопровождающихся угрозой жизни пациента и не требующих экстренной медицинской помощи;

- готовность к участию в оказании скорой медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства;

- готовность к ведению физиологической беременности, приему родов;

- готовность к участию в оказании медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в том числе участие в медицинской эвакуации;

- готовность к определению необходимости применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении;

- готовность к обучению взрослого населения, подростков и их родственников основным гигиеническим мероприятиям оздоровительного характера, навыкам самоконтроля основных физиологических показателей, способствующим сохранению и укреплению здоровья, профилактике заболеваний;

- готовность к просветительской деятельности по устранению факторов риска и формированию навыков здорового образа жизни;

- способность к применению основных принципов организации и управления в сфере охраны здоровья граждан, в медицинских организациях и их структурных подразделениях;

- готовность к участию в оценке качества оказания медицинской помощи с использованием основных медико-статистических показателей;

- способность к организации медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в том числе медицинской эвакуации;

- готовность к анализу и публичному представлению медицинской информации на основе доказательной медицины;

- способность к участию в проведении научных исследований;

- готовность к участию во внедрении новых методов и методик, направленных на охрану здоровья граждан.

В процессе изучения дисциплины **Промышленная фармацевтическая технология** формируются универсальные и профессиональные компетенции для успешной профессиональной деятельности в качестве провизора-технолога.

4. Объём рабочей программы дисциплины составляет 2 з.е. (72 академических часа), в том числе 48 часов, выделенных на контактную работу обучающихся с преподавателем и 24 часа самостоятельной работы обучающихся.

5. Образовательные технологии

В процессе освоения дисциплины используются следующие образовательные технологии, способы и методы формирования компетенций: «круглый стол», учебно-исследовательская работа, экскурсии в производственные цеха ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика».

Самостоятельная работа обучающегося включает:

- разработку сопроводительной документации;
- подготовку к практическим занятиям;
- подготовку к промежуточной и государственной итоговой аттестации;
- подготовку рефератов, презентаций и сообщений для выступлений на конференциях;
- работу с Интернет-ресурсами;
- работу с отечественной и зарубежной научно-медицинской литературой;
- работу с компьютерными программами.

6. Форма промежуточной аттестации – зачёт в 1 семестре.

II. Учебно-тематический план дисциплины

Содержание дисциплины

Модуль 1. Биотехнология производства метаболитов

- 1.1 Биотехнология получения первичных метаболитов: аминокислот
- 1.2 Биотехнология витаминов и коферментов
- 1.3 Биотехнология ферментов
- 1.4 Инженерная энзимология
- 1.5 Биотехнология антибиотиков
- 1.6 Биотехнология стероидных гормонов

Модуль 2. Основы генетической и клеточной инженерии

- 2.1 Основные принципы технологии рекомбинантной ДНК
- 2.2 Биотехнология рекомбинантных гормонов
- 2.3 Генетическая инженерия растений
- 2.4 Использование методов клеточной инженерии в создании микроорганизмов и клеток растений
- 2.5 Иммунобиотехнология лекарственных средств.

Учебно-тематический план дисциплины (в академических часах)

Номера разделов дисциплины (модулей) и тем	Аудиторные занятия		Всего часов на аудиторную работу	Самостоятельная работа обучающегося	Итого часов	Формируемые компетенции		Используемые образовательные технологии, способы и методы обучения*	Формы текущего контроля успеваемости**
	занятия лекционного типа	клинико-практические (семинарские) занятия				УК	ПК		
1.									
1.1.		4	4	2	6	1	1,3,6	КС	С
1.2.		4	4	2	6	1	1,3,6	КС	С
1.3		4	4	2	6	1	1,3,6	КС	С
1.4		8	8	2	10		1,3,6	УИР	С, Сз
1.5		4	4	2	6		1,3,6	УИР	С, Сз
1.6		4	4	2	6		1,3,6	УИР	С, Сз
2.									
2.1		4	4	2	6	1	1,3,6	УИР	Т, С
2.2		4	4	2	6	1	1,3,6	УИР	Т, С
2.3		2	2	2	4		1,3,6	УИР	Т, С
2.4		2	2	2	4		1,3,6	УИР	Т, С
2.5		4	4	2	6		1,3,6	УИР, Э	С
Зачет		4	4	2	6			УИР	Т, С, Сз
ИТОГО		48	48	24	72				

*Образовательные технологии, способы и методы обучения (с сокращениями): «круглый стол» (КС), учебно-исследовательская работа (УИР), экскурсии (Э).

**Формы текущего контроля успеваемости (с сокращениями): Т – тестирование, ЗС – решение ситуационных задач, С – собеседование по контрольным вопросам.

Ш. Оценочные средства для контроля уровня сформированности компетенций (текущий контроль успеваемости, промежуточная аттестация по итогам освоения дисциплины)

Оценка уровня сформированности компетенций включает следующие формы контроля:

- текущий контроль успеваемости;
- промежуточную аттестацию.

1. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости

Примеры заданий в тестовой форме:

Выберите один правильный ответ.

1. Трансверсия – это вид внутригенной мутации, заключающийся
а) «выпадении» части генетического материала;
б) в замене пурина на другой пурин;
в) в замене пиримидина на другой пиримидин;
г) в замене пурина на пиримидин;
д) в замене пиримидина на пурин.
2. Биотехнологический процесс получения аскорбиновой кислоты включает
а) культивирование трансформированных клеток *Erwinia herbicola*;
б) микробиологическое расщепление расщеплением целлюлозы;
в) совместное культивирование микроорганизмов *Corinebacterium* и *Erwinia herbicola*;
г) последовательное культивирование микроорганизмов *Corinebacterium* и *Erwinia herbicola*;
д) культивирование штамма *Streptococcus eguisimilis*.
3. Получение полусинтетических пенициллинов основано на
а) изменении ацильной группировки;
б) изменении структуры аминокислотной цепи;
в) процессах метилирования;
г) увеличении числа функциональных групп;
д) гидролизе β -лактамного цикла.
4. Плазмида представляет собой
а) определенный штамм кишечной палочки, используемый для биотехнологических целей;
б) кольцеобразная ДНК, внехромосомный элемент генетической информации;
в) участок цепи РНК, несущий информацию о структуре гена;
г) вирус, размножающийся в цитоплазме микробной клетки;
д) хромосому, используемую в качестве вектора для введения ДНК в клетки бактерий.

5. Гибридома – это

- а) белок, синтезируемый В-лимфоцитами в ответ на попадание в организм различных антигенов и специфически с ними взаимодействующий;
- б) тип ткани у животных с неполным разграничением клеток;
- в) химерный белок, состоящий из двух доменов, один из которых обладает свойствами антитела, а другой – токсина;
- г) клеточная линия, полученная при слиянии нормальных антителообразующих клеток (лимфоцитов) и миеломных клеток;
- д) слившиеся протопласты разных материнских клеток.

Эталоны ответов:

1 – г; 2 – а; 3 – а; 4 – б; 5 - г.

Критерии оценки выполнения заданий в тестовой форме:

- менее 71% – «неудовлетворительно»;
- 71-80% заданий – «удовлетворительно»;
- 81-90% заданий – «хорошо»;
- 91-100% заданий – «отлично».

Примеры контрольных вопросов для собеседования:

Какие существуют методы контроля параметров, влияющих на ферментацию?

Как получают культуру с высокой плотностью?

Какова функциональная активность рестрицирующих эндонуклеаз и ДНК-лигаз?

Каковы функции ген-маркера и полилинкера?

Какие основные методы получения трансгенных растений существуют?

Критерии оценки при собеседовании:

2 балла – обучающийся показывает незнание теоретических основ предмета, не владеет терминологией, не умеет делать аргументированные выводы и приводить примеры, делает ошибки, которые не может исправить даже при коррекции преподавателем;

3 балла – обучающийся показывает неглубокие теоретические знания, неполно владеет терминологией, допускает грубые ошибки, которые может исправить только при коррекции преподавателем;

4 балла – обучающийся дает правильный, полный ответ, владеет терминологией, приводит примеры, допускает несущественные ошибки, которые быстро исправляет самостоятельно или при незначительной коррекции преподавателем;

5 баллов – обучающийся дает правильный, полный ответ, владеет терминологией, приводит примеры, показывает свободное владение материалом с использованием основной и дополнительной литературы.

2. Оценочные средства для промежуточной аттестации

1 этап – выполнение заданий в тестовой форме

Примеры заданий в тестовой форме:

Выберите правильный вариант ответа.

1. Трансверсия – это вид внутригенной мутации, заключающийся
а) «выпадении» части генетического материала;
б) в замене пурина на другой пурин;
в) в замене пиримидина на другой пиримидин;
г) в замене пурина на пиримидин;
д) в замене пиримидина на пурин.

2. Биотехнологический процесс получения аскорбиновой кислоты включает
а) культивирование трансформированных клеток *Erwinica herbicola*;
б) микробиологическое расщепление расщеплением целлюлозы;
в) совместное культивирование микроорганизмов *Corinebacterium* и *Erwinica herbicola*;
г) последовательное культивирование микроорганизмов *Corinebacterium* и *Erwinica herbicola*;
д) культивирование штамма *Streptococcus equisimilis*.

3. Получение полусинтетических пенициллинов основано на
а) изменении ацильной группировки;
б) изменении структуры аминокислотной цепи;
в) процессах метилирования;
г) увеличении числа функциональных групп;
д) гидролизе β -лактамного цикла.

4. Плазмида представляет собой
а) определенный штамм кишечной палочки, используемый для биотехнологических целей;
б) кольцеобразная ДНК, внехромосомный элемент генетической информации;
в) участок цепи РНК, несущий информацию о структуре гена;
г) вирус, размножающийся в цитоплазме микробной клетки;
д) хромосому, используемую в качестве вектора для введения ДНК в клетки бактерий.

5. Гибридома – это
а) белок, синтезируемый В-лимфоцитами в ответ на попадание в организм различных антигенов и специфически с ними взаимодействующий;
б) тип ткани у животных с неполным разграничением клеток;
в) химерный белок, состоящий из двух доменов, один из которых обладает свойствами антитела, а другой – токсина;
г) клеточная линия, полученная при слиянии нормальных антителообразующих клеток

(лимфоцитов) и миеломных клеток;
д) слившиеся протопласты разных материнских клеток.

Эталоны ответов:

1 – г; 2 – а; 3 – а; 4 – б; 5 - г.

Критерии оценки выполнения заданий в тестовой форме:

- **зачтено** - 71% и более правильных ответов;
- **не зачтено** - 70% и менее ответов.

2 этап - итоговое собеседование по контрольным вопросам

Примеры контрольных вопросов:

1. При микробиологическом производстве грамицидина С в качестве продуцента используют актиномицеты *Streptomyces griseus*. Штаммы микроорганизмов выращиваются на средах на основе мясного и дрожжевого гидролизатов, содержащих минеральные и органические соли. Культивирование проводят в условиях интенсивной аэрации при температуре 27-29 °С и рН 7,0-7,5. Антибиотик извлекают экстракцией хлороформом. Оцените правильность выбора технологии.

Вопросы:

1. Получение экологически чистой энергии. Биогаз. Фотопроизводство водорода.
2. Требования к носителям для иммобилизации. Виды носителей. Охарактеризуйте адсорбционную иммобилизацию белковых молекул.
3. Получение рекомбинантного соматотропина человека.

Эталон ответа:

1. Биогаз — это смесь из 65 % метана, 30 % CO₂, 1 % сероводорода и незначительных примесей азота, кислорода, водорода и угарного газа. В основе получения биогаза лежит процесс метанового брожения, или биометаногенез.

Биометаногенез — сложный микробиологический процесс, в котором органическое вещество разлагается до диоксида углерода и метана в анаэробных условиях.

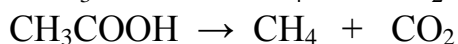
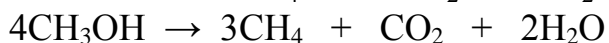
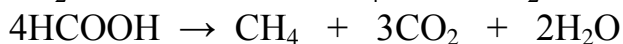
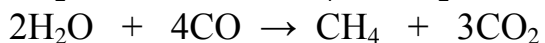
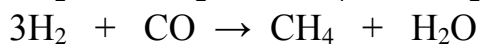
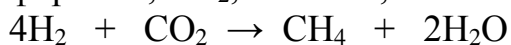
В анаэробном процессе биометаногенеза выделяют три последовательные стадии, в которых участвуют свыше 190 различных микроорганизмов.

На первой стадии под влиянием экстрацеллюлярных ферментов ферментативному гидролизу подвергаются сложные многоуглеродные соединения — белки, липиды и полисахариды. Вместе с гидролитическими бактериями функционируют и микроорганизмы — бродильщики, которые ферментируют моносахариды, органические кислоты.

На второй стадии (ацидогенез) в процессе ферментации участвуют две группы микроорганизмов: ацетогенные и гомоацетатные. Ацетогенные H₂-

продуцирующие микроорганизмы ферментируют моносахариды, спирты и органические кислоты с образованием H_2 , CO_2 , низших жирных кислот, в основном ацетата, спиртов и других низкомолекулярных соединений. Деградация бутирата, пропионата, лактата с образованием ацетата происходит при совместном действии ацетогенных H_2 - продуцирующих и H_2 - утилизирующих бактерий. Гомоацетатные микроорганизма усваивают H_2 и CO_2 , а также некоторые одноуглеродные соединения через стадию образования ацетил-КоА и превращения его в низкомолекулярные кислоты, основном в ацетат.

На заключительной третьей стадии анаэробного разложения отходов образуется метан. Он может синтезироваться через стадию восстановления CO_2 молекулярным водородом, а также из метильной группы ацетата. Некоторые метановые бактерии способны использовать в качестве субстрата формат, CO_2 , метанол, метиламин и ароматические соединения:



Метановое сбраживание занимает особое место в утилизации отходов. Этот метод позволяет получать из местного сырья биогаз как локальный источник энергии, а также улучшать качество органического удобрения и защищать окружающую среду от загрязнений.

В настоящее время для производства биогаза чаще используют вторичные отходы (отходы животноводства и сточные воды городов), чем первичные (отходы зерноводства, полеводства, хлопководства, пищевой, легкой, микробиологической, лесной и других отраслей), обладающие сравнительно низкой реакционной способностью и нуждающиеся в предварительной обработке. Для получения биогаза используют специальные реакторы (метантенки). На рисунке представлена схема устройства реактора для обработки сельскохозяйственных отходов (навоз, остатки растениеводства). Подача отходов (субстрата) и отбор отработанного стока осуществляются в нижней части реактора. Режим его работы может быть как периодическим, так и полунепрерывным. Реактор обычно имеет две (или более) секции для разделения стадий процесса.

Основное преимущество биогаза состоит в том, что он является возобновляемым источником энергии.

2. Требования к носителям для иммобилизации ферментов.

- нерастворимость;
- высокая механическая стойкость;
- высокая химическая и биологическая стойкость;
- значительная гидрофильность;

- достаточная проницаемость как для ферментов, коферментов, субстратов и продуктов реакции;
- способность носителя легко активироваться (переходить в реакционноспособную форму);
- большая удельная поверхность, пористость;
- невысокая стоимость.

Классификация и характеристика носителей.

Органические полимерные носители

Природные

- белковые (кератин, фиброин, коллаген и продукт переработки коллагена — желатина).
- полисахаридные (целлюлоза, декстран, агароза)
- липидные

Синтетические

- полиметиленовые
- полиамидные
- полиэфирные

При адсорбционной иммобилизации белковая молекула удерживается на поверхности носителя за счет электростатических, гидрофобных, дисперсионных взаимодействий и водородных связей.

Носители: карбонат кальция, бентонит, целлюлоза, коллаген, ионообменные смолы, силикагель кремнезем, активированный уголь, графитовая сажа, различные глины, пористое стекло, полисахариды, синтетические полимеры, оксиды алюминия, титана и других металлов.

Эффективность адсорбции молекулы белка на носителе определяется удельной поверхностью (плотностью центров сорбции) и пористостью носителя.

Иммобилизация ферментов путем адсорбции на нерастворимых носителях отличается исключительной простотой и достигается при контакте водного раствора фермента с носителем. После отмывки неадсорбированного фермента препарат иммобилизованного биокатализатора готов к использованию. На практике для получения адсорбционно-иммобилизованных ферментов применяются следующие методические подходы:

Статический способ наиболее прост и состоит в том, что носитель вносят в водный раствор фермента и полученную смесь оставляют на некоторое время без перемешивания. Иммобилизация достигается за счет самопроизвольной диффузии фермента к поверхности носителя с последующей адсорбцией. Недостатком метода является то, что для получения препарата с высоким содержанием адсорбированного фермента и равномерного заполнения поверхности носителя последний приходится выдерживать в контакте с раствором фермента в течение длительного времени (несколько суток).

В лабораторной практике чаще всего применяется способ с перемешиванием, при котором носитель суспендируется в растворе фермента и полученная

смесь непрерывно перемешивается с помощью магнитной или механической мешалки или на лабораторной качалке. Этот способ гораздо эффективнее статического и обеспечивает более равномерное заполнение поверхности носителя адсорбированным ферментом.

Иногда для проведения адсорбционной иммобилизации применяют электроосаждения. В этом случае в раствор фермента погружают два электрода, на поверхность одного из которых помещают слой носителя. При включении электрического тока молекулы фермента благодаря имеющимся на их поверхности заряженным группам начинают перемещаться в растворе в направлении соответствующего электрода и осаждаются на поверхности носителя.

Для технологического использования наиболее удобен метод нанесения в колонке. Существует две модификации этого метода. В одной из них через колонку, заполненную носителем, с помощью насоса прокачивают в направлении сверху вниз раствор фермента в режиме непрерывной циркуляции. В другом варианте метода направление потока изменено на противоположное, т. е. раствор фермента подается в нижнюю часть колонки, причем скорость потока подбирается так, чтобы частицы носителя оставались во взвешенном состоянии, образуя «кипящий слой». Метод нанесения в колонке обладает тем преимуществом, что позволяет проводить нанесение фермента, промывку, а затем и сам ферментативный процесс в одной и той же колонке без дополнительных манипуляций с носителем.

Достоинства и недостатки метода иммобилизации ферментов адсорбцией.

Достоинства: мягкий метод иммобилизации, который, как правило, слабо влияет на каталитическую активность ферментов. Недостатки: невысокая прочность связывания фермента с носителем.

3. В 1980 г. фармацевтическая компания Kabi Vitrum в сотрудничестве с Genentech Inc. получила биологически чистый и свободный от вирусных загрязнений рекомбинантный соматотропин СОМАТРЕМ.

Соматотропин, синтезировали генетически сконструированные клетки E. Coli. Гормон отличался от нативного гормона гипофиза остатком метионина на NH₂-конце молекулы.

Рекомбинантный гормон обладает биологической активностью нативного, но и большим эффектом.

На начальном этапе клонируют двунитевую ДНК матричной РНК. Вырезают нуклеотидную последовательность рестриктазами (кроме первых 23 аминокислот). Клонировать синтетический полипептид, соответствующий первым 23 аминокислотам.

Два фрагмента объединяют и «подстраивают» к промотору и участку связывания рибосом.

Интенсивно ведутся работы по повышению избирательности действия гормона роста (уменьшению его связывания с рецептором пролактина).

2. Обычно для иммобилизации как ферментов, так и клеток используют уже готовые коммерческие препараты активированных носителей

(«матриц»). В России разработан препарат пенициллинацилазы, состоящий из клеток *Escherichia coli*, включенных в полиакриламидный гель, в Швеции используется пенициллинацилаза из *Escherichia coli*, ковалентно связанная с активированным носителем полисахаридной природы. Охарактеризуйте предложенные методы иммобилизации ферментов.

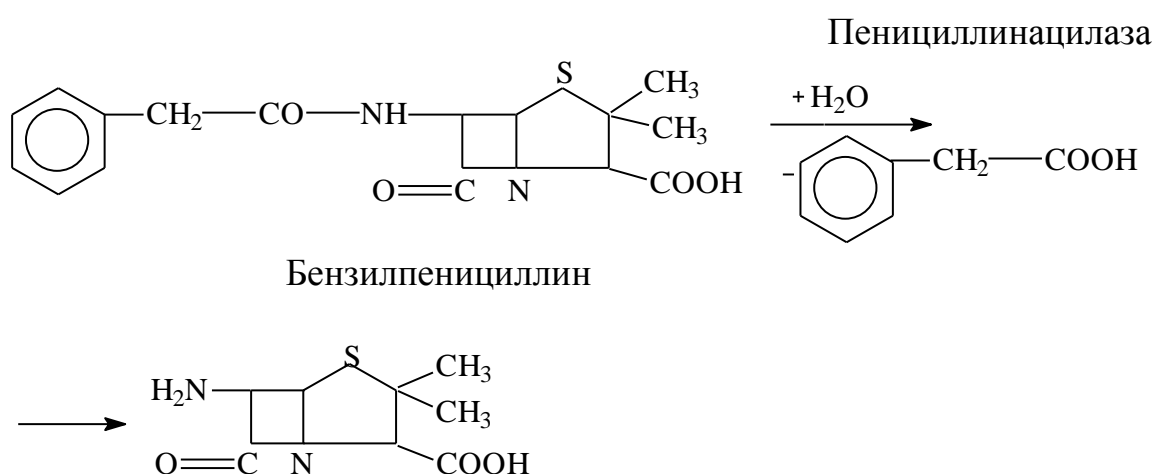
Вопросы:

1. Получение антибиотиков химико-ферментативным путем (на примере ампициллина).
2. Основные источники загрязнения и засорения водоемов. Охарактеризуйте методы очистки сточных вод.
3. Поли- и моноклональные антитела как лекарственные средства. Этапы и сущность гибридной технологии получения моноклональных антител.

Эталон ответа:

1. Особенно успешны разработки в области биосинтеза полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов. Получение новых более эффективных аналогов пенициллина основано на изменении природы его ацильной группировки при сохранении в неизменном виде ядра пенициллина — 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК). В промышленности 6-АПК получают путем гидролиза природных пенициллинов с помощью специфического фермента — пенициллинацилазы, образующейся с высоким выходом в процессе ферментации ряда штаммов микроорганизмов. Ацилазы различают по их субстратной специфичности. Некоторые из ацилаз способны катализировать и обратные реакции — процессы ацилирования аминогруппы 6-АПК с образованием модифицированного пенициллина.

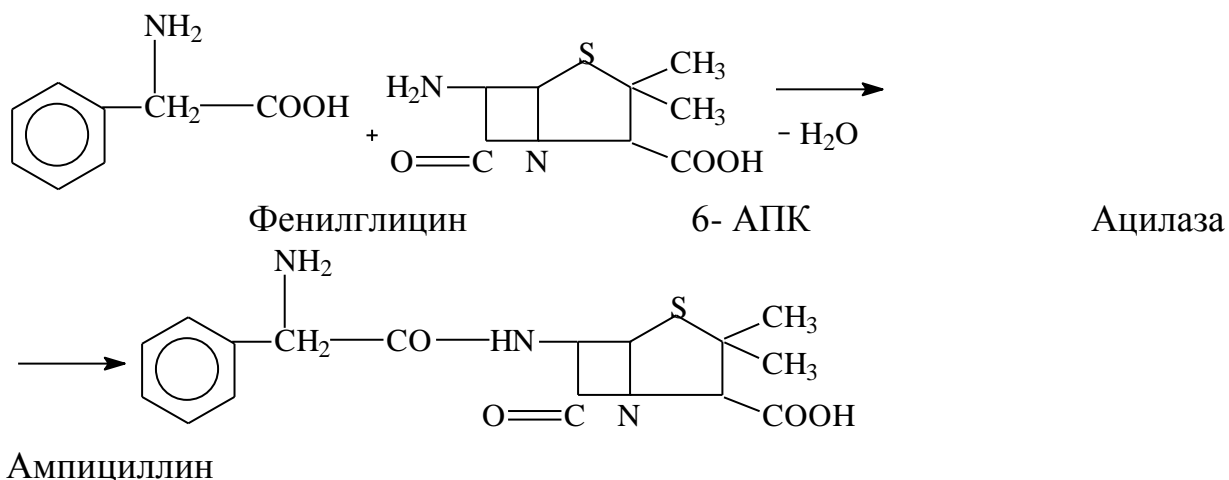
Во многих случаях 6-АПК не выделяют из культуральной жидкости, например превращении бензилпенициллина в ампициллин:



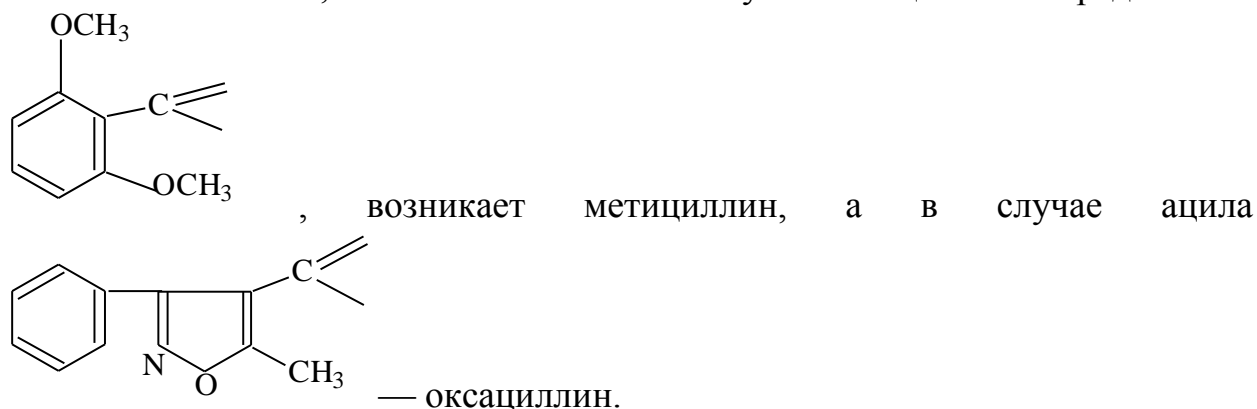
6-АПК

Бензилпенициллин гидролизуют ацилазой мутанта *Kluyvera citrophila* при pH 7,8 – 8,0 и $t = 40 - 50$ °C. Затем в ферментер вносят мутант *Pseudomonas melanogenum* и фенилглицин. Условия ферментации изменяют таким образом

(pH 5,0-5,5), чтобы ацилаза второго мутантного организма осуществляла синтез ампициллина:



Замена ацильного остатка приводит к синтезу других полусинтетических антибиотиков. Так, если $\text{RC}=\text{O}$ в молекуле пенициллина представлен



2. Важнейшая проблема экологической биотехнологии — очистка сточных вод. Потребность в воде в связи с ростом городов, бурным развитием промышленности, интенсификацией сельского хозяйства огромна.

Для производств химической, целлюлозно-бумажной, энергетической промышленности, черной и цветной металлургии и бытовых нужд населения требуется также значительное количество воды. Большая часть этой воды после ее использования возвращается в реки и озера в виде сточных вод.

На современном этапе выделяются следующие направления рационального расхода водных ресурсов:

- более полное использование и расширение воспроизводства ресурсов пресных вод;
- разработка новых биотехнологических процессов, позволяющих предотвратить загрязнение водоемов и свести к минимуму потребление свежей воды.

Загрязнение поверхностных и подземных вод можно подразделить на несколько типов:

- механическое - сопровождается повышением содержания механических примесей и относится в основном к поверхностным видам загрязнений;
- химическое - обусловлено присутствием в воде органических и неорганических веществ токсического и нетоксического действия;
- биологическое - связано с наличием в воде разнообразных патогенных микроорганизмов, грибов и мелких водорослей;
- радиоактивное;
- тепловое.

Основные источники загрязнения и засорения водоемов:

- недостаточно очищенные сточные воды промышленных и коммунальных предприятий, крупных животноводческих комплексов,
- отходы производства при разработке рудных ископаемых (воды шахт, рудников);
- сбросы водного и железнодорожного транспорта;
- сельскохозяйственная деятельность человека.

Загрязняющие вещества, попадая в природные водоемы, качественно изменяют их состав, меняют физические свойства воды (появление неприятных запахов, привкусов и т.д.). Вследствие окислительных процессов уменьшается содержание в воде кислорода, ухудшаются ее органические показатели.

Нефть и нефтепродукты — основные загрязнители внутренних водоемов, вод и морей Мирового океана. Они создают разные формы загрязнений (плавающую на воде нефтяную пленку, осевшие на дно водоемов тяжелые фракции). 12 г нефти делают непригодной для употребления 1 т воды.

В значительной степени загрязняют водоемы моющие синтетические средства, широко используемые в быту, промышленности и сельском хозяйстве. Они парализуют жизнедеятельность бактерий. Пестициды, попадая в водоемы, накапливаются в планктоне, бентосе, рыбе и по цепочке питания попадают в организм человека, действуя отрицательно как на отдельные органы, так и на организм в целом. Нагретые сточные воды тепловых электростанций вызывают тепловое загрязнение, которое резко изменяет термический режим, отрицательно влияет на флору и фауну водоемов. Возникают благоприятные условия для массового развития в водохранилищах синезеленых водорослей (так называемое «цветение воды»).

3. Моноклональное Антитело (monoclonal Antibody) – антитело, искусственно получаемое из клеточного клона и поэтому содержащее только один тип иммуноглобулина.

Их получают методами клеточной инженерии путем гибридизации иммунокомпетентных В-лимфоцитов и клеток миеломных опухолей, способных к быстрому размножению, неограниченному числом делений (в отличие от большинства неопухолевых клеток, у которых число делений ограничено). Препараты моноклональных антител характеризуются постоянством состава и физико-химических свойств, низкой вероятностью перекрестной реакции с "чужими" антигенами. Это высокотехнологичный продукт.

Недостаток МА – зачастую сравнительно низкое сродство к субстрату, низкая аффинность (сила связывания (степень сродства) между отдельными участками молекул антитела и антигена).

Этапы гибридомной технологии

1. Иммунизация инбредных животных. Принципы иммунизации животных, способы и схемы иммунизации, природа и свойства антигенов, к которым получают моноклональные антитела, первичный и вторичный иммунные ответы, иммунизация *in vitro* и в селезенку. Основные требования, которые необходимо выполнять при иммунизации инбредных животных;
2. Культивирование животных клеток. Основные методы стерилизации помещений, посуды и культуральных сред. Способы получения первичных культур и постоянных культуральных линий животных клеток. Правила работы с культурой животных клеток, характеристика клеточных линий. Получение и характеристика мышинных миеломных линий. Мутантные миеломные клеточные линии, используемые в гибридомной технологии.
3. Гибридизация иммунных селезеночных лимфоцитов и миеломных клеток. Выделение иммунных селезеночных лимфоцитов и миеломных клеток. Различные варианты гибридизации и культивирования гибридом.
4. Клонирование гибридных клеток. Метод лимитирующих разведений, клонирование в полужидком агаре, цитофлуориметрия.
5. Скрининг, антител, секретируемых гибридомами и клонами. Цель выбора скринирующего теста, его принципы и задачи. Чувствительность методов, выявляющих связь антигена с антителом. Различные варианты постановок иммуноферментного и иммунофлуорисцентного методов анализа моноклональных антител.
6. Размножение, хранение и размораживание гибридом и клонов. Очистка моноклональных антител методами аффинной и ионообменной хроматографии.

Критерии оценки собеседования по контрольным вопросам:

- **зачтено** - обучающийся демонстрирует полное знание программного материала, при этом правильно, с небольшими погрешностями отвечает на все поставленные вопросы, используя сведения из основной и дополнительной литературы;

- **не зачтено** - обучающийся допускает при ответе многочисленные ошибки принципиального характера или отказывается отвечать.

Критерии выставления итоговой оценки:

- **зачтено** - обучающийся демонстрирует полное знание программного материала, при этом правильно, с небольшими погрешностями отвечает на все поставленные вопросы, используя сведения из основной и дополнительной литературы, выполняет 71% и более заданий в тестовой форме, решает ситуационную задачу;

- **не зачтено** - обучающийся допускает при ответе многочисленные ошибки принципиального характера или отказывается отвечать, не

справляется с тестами и/или ситуационными задачами.

IV. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины, включая электронно-библиотечные системы

а) основная литература:

1. Орехов, Сергей Николаевич. Фармацевтическая биотехнология: руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Сергей Николаевич Орехов; ред. В. А. Быков, А. В. Катлинский. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 381 с.

б) дополнительная литература:

1. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник / Андрей Станиславович Гаврилов. – 2-е изд. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 754 с.

в) электронные образовательные ресурсы:

1. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии [Электронный ресурс]: учебное пособие / Мутовин Г.Р. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970411520.html>

2. Медицинская и биологическая физика [Электронный ресурс]: учебник / Ремизов А.Н. - 4-е изд., испр. и перераб. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970424841.html>

3. Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс] / Орехов С.Н. / под ред. В.А. Быкова, А.В. Катлинского - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413036.html>

4. Фармацевтическая биотехнология [Электронный ресурс] / Орехов С.Н. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970424995.html>

5. Физика и биофизика. Руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс]: учебное пособие / Антонов В.Ф., Черныш А.М., Козлова Е.К., Коржуев А.В. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970426777.html>

6. Физика с элементами биофизики [Электронный ресурс]: учебник / Е.Д. Эйдельман - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425244.html>

2. Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы обучающихся по дисциплине

Размещены в ЭИОС университета.

3. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины

Профессиональные базы данных, информационные справочные системы и электронные образовательные ресурсы:

Электронный справочник «Информюо» для высших учебных заведений (www.informuo.ru);

Электронный библиотечный абонемент Центральной научной медицинской библиотеки Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова // <http://www.emll.ru/newlib/>;

Информационно-поисковая база Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);

База данных «Российская медицина» (<http://www.scsml.rssi.ru/>)

Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации // <https://minzdrav.gov.ru/>;

Российское образование. Федеральный образовательный портал. // <http://www.edu.ru/>; Клинические рекомендации: <http://cr.rosminzdrav.ru/>;

Электронный образовательный ресурс Web-медицина (<http://webmed.irkutsk.ru/>)

4. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине, включая перечень программного обеспечения и информационных справочных систем

4.1. Перечень лицензионного программного обеспечения:

1. Microsoft Office 2016:

- Access 2016;
- Excel 2016;
- Outlook 2016;
- PowerPoint 2016;
- Word 2016;
- Publisher 2016;
- OneNote 2016.

2. ABBYY FineReader 11.0

3. Карельская Медицинская информационная система К-МИС

4 Программное обеспечение для тестирования обучающихся SunRAV TestOfficePro

5. Программное обеспечение «Среда электронного обучения 3KL»

6. Компьютерная программа для статистической обработки данных SPSS

7. Экспертная система обнаружения текстовых заимствований на базе искусственного интеллекта «Рукоконтекст»

8. Справочно-правовая система Консультант Плюс

4.2. Перечень электронно-библиотечных систем (ЭБС):

1. Электронно-библиотечная система «Консультант студента» (www.studmedlib.ru);

2. Справочно-информационная система MedBaseGeotar (mbasegeotar.ru)
3. Электронная библиотечная система «elibrary» (<https://www.elibrary.ru/>)

V. Описание материально-технической базы, необходимой для осуществления образовательного процесса по дисциплине

Приложение № 2

VI. Научно-исследовательская работа

Изучение специальной литературы о достижениях современной отечественной и зарубежной науки и техники; участие в проведении научных исследований; осуществление сбора, обработки, анализа и систематизации научно-технической информации; составление отчётов (раздела отчёта) по теме или её разделу; подготовка и выступление с докладом на конференции; подготовка к публикации статьи, тезисов.

VII. Сведения об обновлении рабочей программы дисциплины

Представлены в Приложении № 3

**Фонды оценочных средств
для проверки уровня сформированности компетенций (части компетенций)
для промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины**

Шифр, наименование компетенции

УК-1 готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу

ПК-1 готовность к осуществлению технологических процессов при производстве и изготовлении лекарственных средств

ПК-3 готовность к применению специализированного оборудования, предусмотренного для использования в профессиональной сфере

ПК-6 готовность к организации технологических процессов при производстве и изготовлении лекарственных средств

*размещены в ЭИОС университета на странице кафедры
<https://eos.tvgmu.ru/local/crw/category.php?cid=64>*

Справка

о материально-техническом обеспечении рабочей программы дисциплины

Промышленная фармацевтическая технология

(название дисциплины, модуля, практики)

№ п/п	Наименование специальных* помещений и помещений для самостоятельной работы	Оснащенность специальных помещений и помещений для самостоятельной работы
1	Лаборатория, оснащенная специализированным оборудованием	Лабораторная мебель. Посадочных мест, оснащенных лабораторной мебелью – 8. Производственное и модельное оборудование для изготовления всех видов лекарственных форм экстенпорального, мелкосерийного и промышленного производства: фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, образцы лекарственных средств, лекарственное растительное сырье, лабораторная посуда, инфундирный аппарат, весы ручные аптечные, комплекты разновесов, бюреточные установки, прибор для герметизации флаконов, магнитная мешалка, мешалка для гомогенизации мазей, устройство для контроля стерильных растворов на отсутствие механических включений, формы для суппозиториев, ступки с пестиками, капсуляторки, колбы термостойкие, флаконы, пипетки, штангласы, этикетки, стеклянные палочки, выпарительные чашки, марлевые салфетки, ватные тампоны, ножницы, водяная баня.
2	Учебная аудитория для самостоятельной работы обучающихся (компьютерный класс)	Посадочных мест, оснащённых учебной мебелью – 40, Компьютеров – 40. Персональные компьютеры объединены в локальную сеть с выходом в Интернет и обеспечением доступа в электронную информационно- образовательную среду университета.

*Специальные помещения - учебные аудитории для проведения занятий лекционного типа, занятий семинарского типа, курсового проектирования (выполнения курсовых работ), групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля и промежуточной аттестации, а также помещения для самостоятельной работы.

**Лист регистрации изменений и дополнений на _____ учебный год
в рабочую программу дисциплины (модуля, практики)**

(название дисциплины, модуля, практики)

для ординаторов,

специальность: _____

(название специальности)

форма обучения: очная/заочная

Изменения и дополнения в рабочую программу дисциплины рассмотрены на

заседании кафедры « _____ » _____ 202__ г. (протокол № _____)

Зав. кафедрой _____ (ФИО)

подпись

Содержание изменений и дополнений

№ п/п	Раздел, пункт, номер страницы, абзац	Старый текст	Новый текст	Комментарий
1				
2				
3				