

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**  
**Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова**

Кафедра ботаники и микробиологии

УТВЕРЖДАЮ

Декан факультета биологии и экологии



О.А. Маракаев  
«21» мая 2024 г.

**Рабочая программа**  
**«Биофармацевтика и производственный контроль»**

Направление подготовки  
06.03.01 Биология

Направленность (профиль)  
«Биоинженерия и биотехнология»

Форма обучения  
очная

Программа одобрена  
на заседании кафедры  
протокол № 9 от «15» апреля 2024 года

Программа одобрена  
НМК факультета биологии и экологии  
протокол № 6 от «29» апреля 2024 года

Ярославль

### **1. Цели освоения дисциплины.**

Целями освоения дисциплины «Биофармацевтика и производственный контроль» являются: получение студентами знаний, умений и практических навыков о биотехнологических способах производства, выделения и очистки лекарственных средств, а также контроле их качества.

### **2. Место дисциплины в структуре ОП бакалавриата.**

Дисциплина «Биофармацевтика и производственный контроль» относится к части, формируемой участниками образовательных отношений Блока 1.

Дисциплина расширяет и углубляет знания, полученные студентами в изучении дисциплин базовой и вариативной частей «Микробиология и вирусология», «Биохимия и молекулярная биология», «Введение в биотехнологию», «Генетика и селекция», «Иммунология».

Дисциплина «Биофармацевтика и производственный контроль» тесно связана с производственной и преддипломной практикой.

### **3. Планируемые результаты обучения по дисциплине, соотнесенные с планируемыми результатами освоения ОП бакалавриата.**

Процесс изучения дисциплины направлен на формирование следующих элементов компетенций в соответствии с ФГОС ВО, ОП ВО и приобретения следующих знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности:

<b>Формируемая компетенция (код и формулировка)</b>	<b>Индикатор достижения компетенции (код и формулировка)</b>	<b>Перечень планируемых результатов обучения</b>
<b>Профессиональные компетенции</b>		

<p><b>ПК-1.</b> Способен осуществлять работы на биотехнологических производствах и в научных учреждениях медицинского, пищевого и природоохранного (экологического) биотехнологического профиля.</p>	<p><b>ПК-1.1.</b> Применяет знания теории и методов осуществления биотехнологических процессов при решении научно-исследовательских и практических задач в научных учреждениях медицинского, пищевого и экологического профиля.</p>	<p><b>Знать:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- новейшие достижения в области биофармацевтики и перспективы их использования при лечении заболеваний различной природы;</li> <li>- основные типы биофармпрепаратов (рекомбинантные терапевтические белки, вакцины, белки плазмы крови, терапевтические моноклональные антитела и др.);</li> <li>- принципы получения генно-инженерных эукариотических и прокариотических продуцентов.</li> </ul> <p><b>Уметь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- использовать основные законы биологии и биотехнологии для оценки степени биофармакопродуктивности генно-инженерных прокариотических и эукариотических продуцентов;</li> <li>- проводить выделение и очистку лекарственных веществ из биомассы и культуральной жидкости.</li> </ul> <p><b>Владеть:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- методами современной экспериментальной биотехнологии, применяемыми в биофармацевтике.</li> </ul>
	<p><b>ПК-1.2.</b> Осуществляет поиск научной информации, составляет аналитические научные обзоры, выбирает технические средства и методы для решения поставленных научно-исследовательских задач.</p>	<p><b>Уметь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- планировать и совершенствовать биотехнологический процесс с целью получения высококачественного конечного продукта.</li> </ul> <p><b>Владеть:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- системой приемов, позволяющих получать необходимую информацию из интернет-ресурсов и баз данных, проводить анализ и обобщение полученной информации;</li> <li>- навыками написания публикаций по разрабатываемой теме.</li> </ul>

<p><b>ПК-4.</b> Способен осуществлять мониторинг эффективности и безопасности технологических и биомедицинских материалов, проводить исследования с использованием живых органических и биологических систем различного уровня организации</p>	<p><b>ПК-4.1.</b> Применяет знания и навыки подготовки научной документации и отчетов, получает, обрабатывает и систематизирует данные производственных и лабораторных наблюдений и измерений, представляет и защищает результаты решения профильных научно-исследовательских задач.</p>	<p><b>Знать:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- основное программное обеспечение для обработки и анализа результатов производственных и лабораторных наблюдений и измерений.</li> </ul> <p><b>Умеет:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- пользоваться учебной и научной литературой, электронными базами данных для поиска информации в области биофармацевтики;</li> <li>- использовать специализированное программное обеспечение для анализа результатов исследования.</li> </ul> <p><b>Владеть:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- навыками работы с нормативно-правовыми документами, лабораторными и опытно-промышленными регламентами;</li> <li>- методами сбора и анализа данных и их публичного представления с учетом требований к оформлению отчетной документации.</li> </ul>
	<p><b>ПК-4.2.</b> Использует методы молекулярной диагностики, оценки генетической безопасности, общей и фармакологической токсикологии для мониторинга эффективности и безопасности технологических и биомедицинских материалов.</p>	<p><b>Знать:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- требования по производству, стандартизации, контролю качества и соблюдению экологической безопасности лекарственных средств, получаемых биотехнологическими методами.</li> </ul> <p><b>Уметь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- обеспечивать соблюдение правил промышленной гигиены, охраны окружающей среды и труда, правил техники безопасности на биотехнологическом производстве, а также правил эксплуатации средств индивидуальной защиты;</li> <li>- обеспечивать необходимые условия стерильности и биологической защиты проведения технологического процесса;</li> <li>- осуществлять все виды постадийного контроля качества в соответствии с нормативной документацией;</li> <li>- выбирать оптимальные условия хранения лечебно-диагностических препаратов и оценивать их качество в процессе длительного хранения.</li> </ul>

#### 4. Объем, структура и содержание дисциплины.

Общая трудоемкость дисциплины составляет 6 зачетных единиц, 216 ак. часов.

№ п/п	Темы (разделы) дисциплины, их содержание	Семестр	Виды учебных занятий, включая самостоятельную работу студентов, и их трудоемкость (в академических часах)						Формы текущего контроля успеваемости Форма промежуточной аттестации (по семестрам)
			Контактная работа						
			лекции	практические	лабораторные	консультации	аттестационные испытания	самостоятельная работа	
1	Современная биотехнология в производстве лекарственных средств.	7	4	2		1		4	Фронтальный опрос Реферат
2	Общая схема биотехнологического производственного процесса для получения лекарственных препаратов.	7	4	4		1		6	Фронтальный опрос Задания для самостоятельной работы
3	Генетические основы совершенствования биообъектов и создания новых биологических агентов.	7	10	6		2		8	Фронтальный опрос Контрольная работа по темам 1-3
4	Производство и применение ферментных препаратов.	7	4	2		1		4	Фронтальный опрос Реферат
5	Биотехнология аминокислот.	7	4	2		1		4	Фронтальный опрос Реферат
6	Биотехнология витаминов и коферментов.	7	4	2		1		4	Фронтальный опрос Реферат
7	Биотехнология антибиотиков.	7	4	2		1		4	Фронтальный опрос Реферат
8	Биотехнология получения гормональных препаратов.	7	4	2		1		6	Фронтальный опрос Реферат

9	Технологии производства иммунобиологических препаратов.	7	8	2		1		6	Фронтальный опрос Реферат
10	Биопрепараты растительного происхождения.	7	4	2		1		4	Фронтальный опрос Реферат
11	Биотехнология пробиотических препаратов.	7	4	2		1		4	Фронтальный опрос Контрольная работа по темам 4-11
12	Экологические аспекты фармацевтического производства.	7	4	2		1		4	Фронтальный опрос Реферат Решение ситуационных задач
13	Биобезопасность и государственный контроль.	7	4	2		1		6	Фронтальный опрос Решение ситуационных задач
14	Понятие производственного контроля. Порядок организации и проведения производственного контроля.	7	10	4		4		8	Фронтальный опрос Контрольная работа по темам 12-14
						2	0,3	15,7	Зачет  При подготовке к зачету: Тест для самопроверки по результатам освоения дисциплины
								2	Тест для самопроверки по результатам освоения дисциплины <i>ЭУК в LMS Moodle</i>
	<b>Всего за семестр 216 часов</b>		<b>72</b>	<b>36</b>		<b>20</b>	<b>0,3</b>	<b>87,7</b>	

#### 4.1 Информация о реализации дисциплины в форме практической подготовки.

##### Информация о разделах дисциплины и видах учебных занятий, реализуемых в форме практической подготовки.

№ п/п	Темы (разделы) дисциплины, их содержание	Семестр	Виды учебных занятий, включая самостоятельную работу студентов, и их трудоемкость (в академических часах)						Место проведения занятий в форме практической подготовки
			лекции	практические	лабораторные	консультации	аттестационные испытания	самостоятельная работа	
			<b>Контактная работа</b>						
1	Современная биотехнология в производстве лекарственных средств.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
2	Общая схема биотехнологического производственного процесса для получения лекарственных препаратов.	7		4					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
3	Генетические основы совершенствования биообъектов и создания новых биологических агентов.	7		6					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
4	Производство и применение ферментных препаратов.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
5	Биотехнология аминокислот.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
6	Биотехнология витаминов и коферментов.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
7	Биотехнология антибиотиков.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
8	Биотехнология получения гормональных препаратов.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
9	Технологии производства иммунобиологических препаратов.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ

10	Биопрепараты растительного происхождения.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
11	Биотехнология пробиотических препаратов.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
12	Экологические аспекты фармацевтического производства.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
13	Биобезопасность и государственный контроль.	7		2					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
14	Понятие производственного контроля. Порядок организации и проведения производственного контроля.	7		4					Факультет биологии и экологии ЯрГУ
	<b>Всего за семестр</b>			<b>36</b>					

Содержание разделов дисциплины:

### **1. Современная биотехнология в производстве лекарственных средств.**

1.1. Определение понятия биотехнологии. История развития биотехнологии и основные достижения на современном этапе. Биотехнология и фундаментальные дисциплины. Биотехнология как наука и сфера производства. Роль биотехнологии в современной фармации.

1.2. Биологические системы, используемые в биотехнологии. Разнообразие биопродуцентов, как биообъектов производства лекарственных, профилактических и диагностических средств. Классификация и характеристика биообъектов.

Макробиообъекты животного происхождения. Человек как донор. Человек как объект иммунизации и донор. Культуры тканей человека и других млекопитающих. Основные группы получаемых биологически активных веществ.

Биообъекты растительного происхождения. Дикорастущие, плантационные растения. Водоросли. Культуры растительных тканей. Основные группы получаемых биологически активных веществ.

Биообъекты - микроорганизмы. Эукариоты (простейшие, грибы, дрожжи). Прокариоты (актиномицеты, эубактерии). Вирусы. Основные группы получаемых биологически активных соединений.

Биообъекты - макромолекулы с ферментативной активностью. Промышленные биокатализаторы на основе индивидуальных ферментов и мультиферментных комплексов. Биоконверсия (биотрансформация) при получении гормонов, простаноидов, витаминов, антибиотиков и других биологически активных веществ.

1.3. Требования, предъявляемые к продуцентам. Номенклатура лекарственных препаратов, полученных на основе биообъектов.

### **2. Общая схема биотехнологического производственного процесса для получения лекарственных препаратов.**

2.1. Схема последовательно реализуемых стадий превращения исходного сырья в лекарственное средство. Оптимизация биообъекта, процессов и аппаратов как единое целое в биотехнологическом производстве.

2.2. Приготовление и стерилизация питательных сред. Разнообразие и характеристика питательных сред для культивирования продуцентов. Комплексные и синтетические питательные среды. Их компоненты. Методы стерилизации питательных сред. Сохранение биологической полноценности сред при их стерилизации.

2.3. Методы и этапы подготовки посевного материала.

2.4. Основное оборудование, применяемое в промышленной практике биотехнологических производств. Критерии подбора ферментаторов при реализации конкретных целей. Ферментеры, различных конструкций, аппараты для разделения культуральной жидкости и биомассы, аппараты для сушки и т.д. Способы стерилизации ферментационного оборудования. Очистка и стерилизация технологического воздуха.

2.5. Культивирование. Классификация биосинтеза по технологическим параметрам. Принципы организации материальных потоков: периодический, полупериодический, отъемно-доливной, непрерывный. Методы поверхностного и глубинного культивирования микроорганизмов. Кинетические кривые роста микроорганизмов в закрытых системах. Методы контроля биомассы и количества клеток при культивировании.

2.6. Повышение эффективности ферментации. Требования к ферментационному процессу в зависимости от физиологического значения целевых продуктов для продуцента - первичные метаболиты, вторичные метаболиты, высокомолекулярные вещества. Биомасса как целевой продукт. Требования к ферментационному процессу при использовании рекомбинантных штаммов, образующих чужеродные для биообъекта целевые продукты.

2.7. Выделение, концентрирование и очистка биотехнологических продуктов. Центрифугирование. Выделение из культуральной жидкости клеток высших растений, микроорганизмов. Отделение целевых продуктов, превращенных в твердую фазу. Сепарирование эмульсий. Фильтрование. Методы извлечения внутриклеточных продуктов. Разрушение клеточной стенки биообъектов и экстрагирование целевых продуктов.

2.8. Получение готовой продукции. Сушка, консервирование, фасовка.

2.9. Стандартизация лекарственных средств, получаемых методами биотехнологии.

### **3. Генетические основы совершенствования биообъектов и создания новых биологических агентов.**

3.1. Пути и методы, используемые при получении более продуктивных биообъектов и биообъектов с другими качествами, повышающими возможность их использования в промышленном производстве. Направления, в которых целесообразно совершенствовать биообъекты, используемые в биотехнологическом производстве (повышение продуктивности, устойчивости к инфекциям, рост на менее дефицитных и дешевых средах, облегчение выделения и очистки целевых продуктов, большее соответствие требованиям промышленной гигиены и экологии).

3.2. Традиционные методы селекции. Вариационные ряды. Отбор спонтанных мутаций. Мутагенез и селекция. Физические и химические мутагены и механизм их действия. Классификация мутаций. Проблемы генетической стабильности мутантов по признаку образования целевого биотехнологического продукта.

3.3. Клеточная инженерия и использование ее методов в создании микроорганизмов и клеток растений - новых продуцентов биологически активных веществ. Протопластирование и слияние (фузия) протопластов микроорганизмов. Возможность межвидового и межродового слияния. Гибриды, получаемые после слияния протопластов и регенерации клеток. Протопластирование и активация "молчащих" генов. Возможности получения новых биологически активных веществ за счет активации

"молчащих генов". Методы клеточной инженерии применительно к животным клеткам. Гибридомы. Значение гибридом для производства современных диагностических препаратов.

3.4. Генетическая инженерия и создание с помощью ее методов продуцентов новых лекарственных веществ. Основные принципы технологии рекомбинантной ДНК.

Понятие вектора в генетической инженерии. Внехромосомные генетические элементы - плазмиды и их функции у микроорганизмов, используемых в биотехнологических процессах. Векторные молекулы на основе плазмидной и фаговой ДНК.

Ферменты, используемые в генетической инженерии. Рестриктазы. Классификация и специфичность. Лигазы и механизм их действия.

Последовательность операций при включении чужеродного гена в векторную молекулу. Перенос вектора с чужеродным геном в микробную клетку.

Генетические маркеры. Методы идентификации и изоляции клонов с рекомбинантной ДНК.

Проблемы экспрессии чужеродных генов в микроорганизмах. Микроорганизмы различных систематических групп: дрожжи, эубактерии, актиномицеты и др. как хозяева при экспрессии чужеродных генов. Обеспечение возможности экспрессии генов млекопитающих в микробной клетке.

#### **4. Производство и применение ферментных препаратов.**

4.1. Ферменты, используемые как лекарственные средства. Протеолитические ферменты. Проблемы стандартизации целевых продуктов.

4.2. Промышленное производство ферментов, получаемых биотехнологическими методами. Схема производства ферментов микробиологического происхождения. Культивирование продуцентов ферментов. Переработка культуральной жидкости.

4.3. Инженерная энзимология. Иммуобилизация как путь повышения эффективности и стабильности биообъектов (индивидуальных ферментов, ферментных комплексов и клеток продуцентов) в условиях производства. Ресурсосбережение. Экологические преимущества. Экономическая целесообразность. Повышение качества препаратов лекарственных веществ (гарантия высокой степени очистки, отсутствия пирогенных, аллергенных примесей).

4.4. Методы иммуобилизации ферментов. Нерастворимые носители органической и неорганической природы. Микроструктура носителей.

Иммуобилизация за счет образования ковалентных связей между ферментом и носителем.

Адсорбция ферментов на инертных носителях и ионообменниках. Причины частичных ограничений использования этого метода иммуобилизации.

Иммуобилизация ферментов путем включения в структуру геля. Органические и неорганические гели. Причины частичных ограничений использования метода при высокомолекулярных субстратах.

Микрокапсулирование ферментов как один из способов их иммуобилизации. Размеры и состав оболочки микрокапсул.

4.5. Ферментные препараты как биокатализаторы в фармацевтической промышленности. Использование иммуобилизованных ферментов при производстве полусинтетических бета-лактамных антибиотиков, трансформации стероидов, биокаталитическом получении простагландинов, разделении рацематов аминокислот.

4.6. Иммуобилизованные ферменты и лечебное питание. Удаление лактозы из молока с помощью иммуобилизованной бетагалактозидазы. Превращение глюкозы во фруктозу с помощью иммуобилизованной глюкоизомеразы.

4.7. Иммуобилизация целых клеток микроорганизмов и растений. Моноферментные биокатализаторы на основе целых клеток. Создание биокатализаторов второго поколения

на основе одновременной иммобилизации продуцентов и ферментов трансформации продукта биосинтеза. Объединение в одном реакторе процесса биосинтеза и реакции трансформации.

## **5. Биотехнология аминокислот.**

5.1. Заменяемые и незаменимые аминокислоты. Применение аминокислот в медицинской практике.

5.2. Биотехнологические методы получения аминокислот. Микробиологический синтез. Преимущества микробиологического синтеза перед другими способами получения. Общие принципы конструирования штаммов микроорганизмов сверхпродуцентов незаменимых аминокислот. Основные пути регуляции биосинтеза и его интенсификации. Механизмы биосинтеза глутаминовой кислоты, лизина, триптофана, треонина. Конкретные подходы к регуляции каждого процесса.

5.3. Получение аминокислот с помощью иммобилизованных клеток и ферментов. Химико-энзиматический синтез аминокислот. Получение оптических изомеров аминокислот путем использования ацилаз микроорганизмов.

## **6. Биотехнология витаминов и коферментов.**

6.1. Биологическая роль витаминов. Традиционные методы получения (выделение из природных источников и химический синтез). Витамины в составе лекарственных препаратов.

6.2. Микробиологический синтез витаминов и конструирование штаммов-продуцентов методами генетической инженерии. Биосинтез витамин В2 (рибофлавин), витамина В12, пантотеновой кислоты (витамина РР), аскорбиновой кислоты (витамина С), витамина D, витамина А.

6.3. Убихиноны (коферменты Q). Источники получения: дрожжи и др. Интенсификация биосинтеза.

## **7. Биотехнология антибиотиков.**

7.1. Основные этапы развития производства антибиотиков. Классификация антибиотиков по принципу биологического происхождения, по химическому строению, по типу и механизму биологического действия. Методы скрининга продуцентов. Биологическая роль антибиотиков как вторичных метаболитов.

Плесневые грибы - продуценты антибиотиков. Особенности строения клетки и цикла развития при ферментации.

Актиномицеты - продуценты антибиотиков. Строение клетки. Антибиотики, образуемые актиномицетами.

Бактерии (эубактерии) - продуценты антибиотиков. Строение клетки. Антибиотики, образуемые бактериями.

7.2. Методы биотехнологического получения антибиотиков. Получение антибиотиков с использованием биосинтеза. Получение антибиотиков с использованием генной инженерии. Получение антибиотиков с использованием иммобилизованных ферментов.

7.3. Механизмы резистентности бактерий к антибиотикам. Хромосомная и плазмидная резистентность. Транспозоны. Полусинтетические антибиотики. Целенаправленная биотрансформация и химическая трансформация. Новые поколения антибиотиков, эффективных в отношении резистентных микроорганизмов.

7.4. Противоопухлевые антибиотики. Механизм действия. Ферментативная внутриклеточная активация некоторых противоопухлевых антибиотиков.

## **8. Биотехнология получения гормональных препаратов.**

### **8.1. Производство препаратов инсулина.**

Источники получения инсулина. Видовая специфичность. Иммуногенные примеси.

История создания препаратов инсулина. Биологическая схема получения рекомбинантного инсулина человека. Конструирование плазмид. Выбор штамма микроорганизма. Выбор лидерной последовательности аминокислот. Методы выделения и очистки полупродуктов. Сборка цепей. Ферментативный гидролиз проинсулина.

Альтернативный путь получения рекомбинантного инсулина; синтез А и В-цепей в разных культурах микробных клеток. Проблема освобождения рекомбинантного инсулина от эндотоксинов микроорганизмов-продуцентов.

Биотехнологическое производство рекомбинантного инсулина. Экономические аспекты.

Создание рекомбинантных белков "второго поколения" на примере инсулина.

**8.2. Производство гормона роста человека (соматотропный гормон). Механизм биологической активности и перспективы применения в медицинской практике. Микробиологический синтез. Конструирование продуцентов.**

**8.3. Производство эритропоэтина человека. Технология получения эритропоэтина человека на трансгенных животных.**

## **9. Технологии производства иммунобиологических препаратов.**

**9.1. Основные составляющие и пути функционирования иммунной системы. Иммуномодулирующие агенты: иммуностимуляторы и иммуносупрессоры (иммунодепрессанты). Усиление иммунного ответа с помощью иммунобиопрепаратов.**

**9.2. Биотехнология вакцин. История и классификация вакцин. Бактериальные и вирусные вакцины для профилактики инфекционных заболеваний. Комбинированные вакцины.**

Различные технологии получения вакцин. Вакцины на основе рекомбинантных протективных антигенов или живых гибридных носителей. Технологическая схема производства вакцин и сывороток. Создание вакцин нового типа: генно-инженерные вакцины, растительные вакцины, пептидные вакцины, рибосомальные вакцины, ДНК-вакцины.

**9.3. Биотехнология цитокинов. Неспецифическое усиление иммунного ответа. Технология получения рекомбинантных интерферонов. Технология получения рекомбинантных интерлейкинов.**

**9.4. Биологически активные факторы. Факторы свертывания крови, факторы некроза опухоли.**

**9.5. Биотехнология иммуноглобулинов.**

Имуноглобулины крови человека. Механизмы иммунного ответа на конкретный антиген. Разнообразие антигенных детерминантов. Гетерогенность (поликлональность) сыворотки. Преимущества при использовании моноклональных антител. Технология производства моноклональных антител.

Области применения моноклональных антител.

Моноклональные антитела в медицинской диагностике. Методы анализа, основанные на использовании моноклональных антител. Иммуноферментный анализ (ИФА). Тестирование гормонов, антибиотиков, аллергенов и т.д. Лекарственный мониторинг. Ранняя диагностика онкологических заболеваний.

Моноклональные антитела в терапии и профилактике. Перспективы высокоспецифичных вакцин, иммунотоксинов. Методы повышения направленности транспорта лекарств. Включение моноклональных антител в оболочку липосом.

Моноклональные антитела как специфические сорбенты при выделении и очистке биотехнологических продуктов.

9.6. Биотехнология препаратов фагов. Технологические принципы получения препаратов бактериофагов.

## **10. Биопрепараты растительного происхождения.**

10.1. Вторичные метаболиты растений – фармакологически активные вещества.

Современные методы культивирования изолированных клеток, тканей и органов растений. Твердофазный способ культивирования, каллусные культуры. Глубинное суспензионное культивирование. Культура протопластов. Микроклональное размножение. Особенности роста растительных клеток в культурах. Среда. Фитогормоны. Проблемы стерильности. Особенности метаболизма растительных клеток *in vitro*.

10.2. Культура растительных клеток как источник лекарственных веществ. Биотехнологическое производство и ограниченность или малая доступность ряда видов растительного сырья как источника лекарственных веществ. Применение растительных клеток для трансформации лекарственных веществ. Методы иммобилизации растительных клеток. Проблемы экскреции целевого продукта из иммобилизованных клеток. Лекарственные препараты, получаемые из культур клеток женьшеня, родиолы розовой, воробейника, стевии, наперстянки, табака.

10.3. Получение иммунобиологических препаратов с использованием генной инженерии растений. Растительные вакцины. Растения – продуценты иммуноглобулинов.

## **11. Биотехнология пробиотических препаратов.**

11.1. Общие проблемы микробиологии человека. Понятие симбиоза. Различные виды симбиоза. Характеристика микрофлоры человека. Резистентная микрофлора желудочно-кишечного тракта. Причины возникновения дисбактериоза.

11.2. Нормофлоры в борьбе с дисбактериозом. Бифидобактерии, молочнокислые бактерии, непатогенные штаммы кишечной палочки, образующей бактериоцины, как основа нормофлоры. Механизм антагонистического воздействия на гнилостные бактерии. Получение готовых форм нормофлоры. Монопрепараты и препараты на основе смешанных культур. Лекарственные формы бифидумбактерина, колибактерина, лактобактерина.

## **12. Экологические аспекты фармацевтического производства.**

12.1. Проблемы биотехнологии в экологическом плане. Опасность биообъекта для окружающей среды. Преимущества биотехнологии в экологическом аспекте перед традиционными технологиями. Малоотходные технологии. Итоги и перспективы их внедрения на биотехнологических производствах.

12.2. Различные пути утилизации отходов биотехнологического производства. Классификация отходов.

Очистка жидких отходов. Биологический способ. Схемы очистки. Аэротенки. Активный ил и входящие в него микроорганизмы. Создание методами генетической инженерии штаммов микроорганизмов - деструкторов с повышенной способностью к деструкции веществ, содержащихся в жидких отходах.

Уничтожение или переработка твердых отходов. Стерилизация биомассы. Биологические, физико-химические и термические методы обезвреживания мицелиальных отходов. Методы обезвреживания выбросов в атмосферу.

## **13. Биобезопасность и государственный контроль.**

13.1. Законодательная база России по биобезопасности. Основы законодательства в области здравоохранения. Порядок оказания лекарственной помощи; производство и качество лекарственных средств; «Федеральный закон о лекарственных средствах».

Стандартизация лекарственных средств, нормативная документация. Государственная фармакопея. Законодательный характер фармакопейных статей. Общая

характеристика нормативной документации (требования, нормы и методы контроля), роль в повышении качества лекарственных средств.

13.2. Международная законодательная база по биобезопасности и ее реализация. Определения понятий GLP, GCP, GMP. Причина введения международных правил GLP, GCP, GMP в фармацевтическое производство.

#### **14. Понятие производственного контроля. Порядок организации и проведения производственного контроля.**

14.1. Понятие производственного контроля. Объекты производственного контроля. Порядок организации и проведения производственного контроля. Требования к программе (плану) производственного контроля. Организация государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

14.2. Виды фармацевтических производственных предприятий. Структура фармацевтического производственного предприятия полного цикла. Организация системы качества биотехнологических и фармацевтических производств.

### **5. Образовательные технологии, используемые при осуществлении образовательного процесса по дисциплине.**

Учебный курс строится на сочетании лекционных и практических занятий, а также самостоятельной работы студентов.

**Лекции** проводятся в интерактивной форме с применением мультимедийных технологий, демонстрационных технологий. Они предполагают последовательное изложение материала, осуществляемое преимущественно в виде монолога преподавателя. Требования к лекции: современный научный уровень и насыщенная информативность, убедительная аргументация, доступная и понятная речь, четкая структура и логика, наличие ярких примеров, научных доказательств, обоснований, фактов.

**Практические занятия** посвящены освоению биотехнологических методов производства, выделения и очистки лекарственных средств, а также способах контроля их качества.

Содержательная часть практических занятий разработана с использованием методов проблемного обучения. Так в ходе занятия создается обстановка интеллектуального затруднения (проблемной ситуации). «Уровень проблемности» определяется различным участием преподавателя в постановке и решении проблемы. Ряд лекционных и практических занятий имеют несколько уровней проблемности. Первый уровень: преподаватель вычленяет проблемную ситуацию, указывает на решение проблемы, раскрывает логику ее достижения, показывает источники возникновения противоречий. Второй уровень: преподаватель, создавая проблемную ситуацию, вовлекает студентов в совместный поиск ее решения. Третий уровень: самостоятельное решение студентами сформулированной преподавателем проблемы путем выдвижения различных доказательств.

Некоторые темы предусматривают демонстрацию обучающих фильмов. (обучающий фильм по вопросам безопасности генно-модифицированных организмов; видеофильм «Организация крупного фармпроизводства в соответствии со стандартом GMP»).

В рамках данной дисциплины предусматривается проведение мастер-классов ведущими специалистами предприятий биофармацевтического профиля.

Предусмотрено проведение фронтального опроса, и контрольных работ по темам занятий, компьютерного тестирования по отдельным темам; обсуждение результатов по итогам каждого задания.

**Самостоятельная работа** студентов направлена на углубление и закрепление знаний, развитие практических умений и включает: подготовку индивидуальных домашних заданий (рефератов); подготовку к коллоквиуму на тему «Современное состояние и проблемы биофармацевтической отрасли в России»; подготовка к контрольным работам, зачету.

Самостоятельная работа студентов включает использование библиотечного фонда и электронно-библиотечной системы, подготовку рефератов по темам с использованием дополнительной литературы и журналов «Биотехнология», «Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение», «Экология» и др. В период самостоятельной подготовки студенты имеют возможность обсудить заданные вопросы с преподавателем.

Оценка результатов самостоятельной работы организуется следующим образом: публичное представление реферата с использованием презентационных материалов; выполнение заданий текущего и промежуточного контроля; взаимное оценивание выступлений и дискуссии на коллоквиуме.

## **6. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине, включая перечень лицензионного программного обеспечения и информационных справочных систем (при необходимости).**

В процессе осуществления образовательного процесса используются:

- операционные системы семейства Microsoft Windows;
- программы Microsoft Office;
- программа Adobe Acrobat Reader;
- браузеры Mozilla Firefox, Google Chrome.

## **7. Перечень основной и дополнительной учебной литературы, ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины.**

### **а) основная литература:**

1. Орехов С. Н. Фармацевтическая биотехнология: руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Под. ред. В.А. Быкова, А.В. Катлинского, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 382 с. (25 экземпляров)
2. Нетрусов А.И. Введение в биотехнологию: учебник для вузов / М., Академия, 2014. - 281 с. (30 экземпляров)
3. Шмид Р. Наглядная биотехнология и генетическая инженерия / пер. с нем. А.А. Виноградовой., А.А. Синюшина. / Под. ред. Т.П. Мосоловой, А.А. Синюшина, М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 327 с.

### **б) дополнительная литература:**

1. Комментарий к Руководству Европейского Союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии: правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе / под ред. С. Н., М., Перо, 2014, 488с (15 экземпляров)
2. Биотехнологические основы изготовления средств иммунопрофилактики: учебное пособие / Светлакова Е. В. , Веревкина М. Н.: Ставропольский государственный аграрный университет, 2015 – 72с.

[http://biblioclub.ru/index.php?page=book\\_red&id=438820&sr=1](http://biblioclub.ru/index.php?page=book_red&id=438820&sr=1)

3. Фармацевтическая биохимия: учебно-методическое пособие / Фомина М. В. , Бибарцева Е. В. , Соколова О. Я.: Оренбургский государственный университет, 2015 – 109с.

[http://biblioclub.ru/index.php?page=book\\_red&id=438993&sr=1](http://biblioclub.ru/index.php?page=book_red&id=438993&sr=1)

**в) ресурсы сети «Интернет»:**

1. Электронная библиотека учебных материалов ЯрГУ ([http://www.lib.uniyar.ac.ru/opac/bk\\_cat\\_find.php](http://www.lib.uniyar.ac.ru/opac/bk_cat_find.php)).

2. Информационная система «Единое окно доступа к образовательным ресурсам» (<http://www.edu.ru> (раздел Учебно-методическая библиотека) или по прямой ссылке <http://window.edu.ru/library>).

3. Электронно-библиотечная система «Университетская библиотека online» ([www.biblioclub.ru](http://www.biblioclub.ru)).

4. Научная электронная библиотека (<http://www.elibrary.ru>)

**8. Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине.**

Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине включает в свой состав специальные помещения:

- учебные аудитории для проведения занятий лекционного типа;
- учебные аудитории для проведения практических занятий (семинаров);
- учебные аудитории для проведения групповых и индивидуальных консультаций;
- учебные аудитории для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации;
- помещения для самостоятельной работы;
- помещения для хранения и профилактического обслуживания технических средств обучения.

Специальные помещения укомплектованы средствами обучения, служащими для представления учебной информации большой аудитории (ноутбук, мультимедийная установка, настенный проекционный экран).

Для проведения занятий лекционного типа предлагаются наборы демонстрационного оборудования и учебно-наглядных пособий, хранящиеся на электронных носителях и обеспечивающие тематические иллюстрации, соответствующие рабочей программе дисциплины.

Помещения для самостоятельной работы обучающихся оснащены компьютерной техникой с возможностью подключения к сети «Интернет» и обеспечением доступа в электронную информационно-образовательную среду организации.

Число посадочных мест в лекционной аудитории больше либо равно списочному составу потока, а в аудитории для практических занятий (семинаров) – списочному составу подгруппы обучающихся.

Автор (ы) :

Доцент каф. ботаники и микробиологии,  
старший научный сотрудник лаборатории  
Экобиомониторинга и контроля качества, к.б. н.

Ю.В.Зайцева

Начальник группы аналитического сервиса  
фармацевтический завод "Такеда"

М.В. Митяев

**Приложение №1 к рабочей программе дисциплины  
«Биофармацевтика и производственный контроль»**

**Фонд оценочных средств  
для проведения текущей и промежуточной аттестации студентов  
по дисциплине**

**1. Типовые контрольные задания или иные материалы,  
необходимые для оценки знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности,  
характеризующих этапы формирования компетенций.**

**1.1 Контрольные задания и иные материалы,  
используемые в процессе текущей аттестации.**

**Контрольные вопросы по теме: «Современная биотехнология в производстве лекарственных средств».**

1. Биотехнология как наука.
2. Основные периоды развития биотехнологии.
3. Перечислите ключевые научные открытия, послужившие толчком для развития биотехнологии.
4. Генетическая и клеточная инженерия как ключевой этап развития биотехнологии.
5. Охарактеризуйте биообъекты, используемые в биотехнологии для производства лекарственных средств.
6. Каковы отличительные особенности прокариотической клетки?
7. Каковы отличительные особенности эукариотической клетки?
8. Преимущества использования бактерий в качестве продуцентов белка и витаминов при производстве фармацевтической продукции.
9. Требования, предъявляемые к штаммам микроорганизмов, используемых в промышленности.
10. Важнейшие продуценты лекарственных веществ.
11. Основные методы хранения продуцентов, применяемых в фармацевтической промышленности.

**Контрольные вопросы по теме: «Общая схема биотехнологического производственного процесса для получения лекарственных препаратов».**

1. Слагаемые биотехнологического процесса производства лекарственных средств.
2. Основные этапы общей технологической схемы производства.
3. Процесс ферментации. Общая характеристика.
4. Методы культивирования.
5. Периодическое культивирование: определение, типы периодического культивирования.
6. Непрерывное культивирование. Характеристика, виды непрерывного культивирования.
7. Фазы развития культуры при периодическом культивировании.
8. Методы поддержания состояния динамического равновесия в реакторе при непрерывном культивировании.

**Контрольные вопросы по теме: «Генетические основы совершенствования биообъектов и создания новых биологических агентов».**

1. Назовите основные методы селекции.
2. Приведите примеры практического применения результатов селекции в биотехнологии.
3. Что такое изолированные протопласты? Укажите основные методы их получения.
4. Приведите примеры практического применения культуры протопластов.
5. Опишите структуру нуклеиновых кислот.
6. Опишите основные этапы биосинтеза белка.
7. Опишите основные принципы технологии рекомбинантной ДНК.
8. Что такое эндонуклеазы рестрикции и почему они важны для технологии рекомбинантных ДНК?
9. Опишите структуру плазмид и охарактеризуйте плазмидные векторы. Какими особенностями они обладают?
10. Укажите основные биотехнологические этапы методики клонирования.
11. Опишите способы введения рекомбинантных плазмид в клетку бактерии.
12. Что означает процесс «электропорация» и для чего ее применяют?
13. Приведите примеры фармацевтических препаратов на основе рекомбинантных белков.

**Контрольные вопросы по теме: «Производство и применение ферментных препаратов».**

1. Охарактеризуйте ферменты как биологические объекты.
2. Классификация ферментов.
3. Приведите примеры использования ферментов в качестве лечебных средств.
4. Назовите биотехнологические методы получения ферментов.
5. Схема производства ферментов микробиологического происхождения.
6. Методы иммобилизации ферментов.
7. Укажите основные преимущества иммобилизации биообъектов.
8. Области применения иммобилизованных ферментов.
9. Что представляют собой биокатализаторы второго поколения?

**Контрольные вопросы по теме: «Биотехнология аминокислот».**

1. Приведите классификацию аминокислот и их основные свойства.
2. Опишите основные штаммы продуценты аминокислот.
3. Почему часто прибегают к использованию генно-инженерных конструкций для получения аминокислот?
4. С какой целью используют различные мутации при создании штаммов сверхпродуцентов аминокислот?
5. Какие требования предъявляют к питательным средам при производстве аминокислот?
6. Опишите технологию получения лизина.
7. Каковы отличительные особенности получения триптофана.
8. Опишите технологию получения глутаминовой кислоты.
9. Опишите технологию получения L-глутамина.
10. В чем преимущество получения аминокислот биотехнологическими методами по сравнению с их выделением из природных источников?
11. С какой целью вводят аминокислоты в состав лекарственных препаратов?

**Контрольные вопросы по теме: «Биотехнология витаминов и коферментов».**

1. Какова роль витаминов в жизнедеятельности организма?
2. Что такое коферменты и какие функции они выполняют?
3. По каким критериям классифицируют витамины?
4. Преимущества биотехнологических методов получения витаминов.
5. Приведите примеры штаммов бактерий продуцентов витаминов.
6. Опишите технологическую схему получения витамина С – аскорбиновой кислоты.
7. Опишите технологическую схему получения витамина D<sub>2</sub> – эргокальциферола.
8. Опишите технологическую схему получения витамина B<sub>2</sub> и укажите методы межоперационного контроля.
9. Опишите основные этапы биосинтеза убихинона.

**Контрольные вопросы по теме: «Биотехнология антибиотиков»**

1. Опишите историю открытия антибиотиков.
2. Классификация антибиотиков по принципу биологического происхождения.
3. Классификация антибиотиков по химическому строению.
4. Классификация антибиотиков по типу и механизму биологического действия.
5. Опишите основные виды продуцентов антибиотиков.
6. Получение антибиотиков с использованием биосинтеза.
7. Получение антибиотиков с использованием генной инженерии.
8. Получение антибиотиков с использованием иммобилизованных ферментов.
9. Почему существует необходимость в создании нескольких поколений антибиотиков?
10. Что означает резистентность бактерий?
11. Опишите основные механизмы резистентности бактерий к антибиотикам.
12. Схема производства пенициллина. Какие формы пенициллина используются в медицине в настоящее время?
13. Схема производства гентамицина.
14. Схема производства стрептомицина.
15. Как получают и для чего используют 6-АПК?

**Контрольные вопросы по теме: «Биотехнология получения гормональных препаратов».**

1. Какова роль гормона инсулина в организме человека?
2. Опишите основные этапы истории создания препаратов инсулина.
3. Биологическая схема получения рекомбинантного инсулина человека.
4. Какова роль гормона роста (соматотропный гормон) в организме человека?
5. Анализ технологии получения рекомбинантного гормона роста человека.
6. Какова роль эритропоэтина в организме человека?
7. Технология получения эритропоэтина человека на трансгенных животных.

**Контрольные вопросы по теме: «Технологии производства иммунобиологических препаратов».**

1. Классификация вакцин. Роль вакцин в профилактике инфекционных заболеваний.
2. Привести схему получения живых вирусных вакцин.
3. Привести схему получения рекомбинантных вакцин на примере вакцины против гепатита В.
4. Привести перечень основных методов контроля вакцинных препаратов.
5. Привести примеры вакцин будущего: растительных, пептидных и ДНК-вакцин.
6. Классификация природных интерферонов и их функции.
7. Опишите схему производства интерферона из лейкоцитов человека.
8. Опишите технологическую схему производства рекомбинантного интерферона.

9. Опишите основные методы выделения иммуноглобулинов.
10. Приведите примеры использования иммуноглобулинов в медицинской практике.
11. Приведите данные об основных принципах получения гибридом.
12. Технология производства рекомбинантных моноклональных антител.
13. Области применения моноклональных антител.
14. Охарактеризуйте структуру бактериофагов.
15. Технологические принципы получения препаратов бактериофагов.

**Контрольные вопросы по теме: «Биопрепараты растительного происхождения».**

1. В чем преимущества использования растений как продуцентов фармацевтических субстанций?
2. Классификация вторичных метаболитов растений.
3. Что представляют собой алкалоиды?
4. Что представляет собой каллусная ткань и каковы условия её получения?
5. Влияние условий выращивания суспензионных культур на клетки растений.
6. Какова роль фитогормонов и стимуляторов роста при выращивании клеток растений?
7. Приведите примеры лекарственных препаратов, получаемых из культур клеток растений.
8. Опишите основные принципы работы для получения генно-модифицированных растений.
9. Продукты трансгенных растений: мукозальные вакцины и моноклональные антитела.

**Контрольные вопросы по теме: «Биотехнология пробиотических препаратов».**

1. Охарактеризуйте основные штаммы пробиотических культур.
2. Какова роль пробиотиков в консорциуме бактерий?
3. Приведите схему получения препаратов пребиотиков на примере бифидобактерий.
4. Перечислите основные требования к питательным средам при производстве пробиотических препаратов.
5. Опишите принципы создания пребиотиков на основе рекомбинантных штаммов бактерий.

**Контрольные вопросы по теме: «Экологические аспекты фармацевтического производства».**

1. Этапы подготовки культуральной жидкости к переработке.
2. Основные типы сепараторов, применяемые в биотехнологии.
3. Дезинтеграция. Основные способы дезинтеграции.
4. Методы разделения веществ, применяемые в биотехнологии.

**Контрольные вопросы по теме: «Биобезопасность и государственный контроль».**

1. Контроль качества продуктов биосинтеза.
2. Тесты, применяемые при стандартизации лекарственных средств.
3. GMP - как единая система требований по организации производства и контролю качества лекарственных средств.

**Вопросы к коллоквиуму по теме 13:**

«Современное состояние и проблемы биофармацевтической отрасли в России»

1. Основные тенденции развития мировой фармацевтической промышленности.
2. Современное состояние и проблемы фармацевтической промышленности России.
3. Цели и задачи развития фармацевтической промышленности России.

4. Мероприятия и ожидаемые результаты по решению проблем отечественной фарминдустрии.
5. Что такое фармацевтический кластер? Какова цель и результаты создания фармацевтических кластеров?
6. Фармацевтический кластер Ярославской области.
7. Цели, задачи, мероприятия и результаты развития биотехнологического сектора фарминдустрии.
8. Особенности (трудности) проектирования производств лекарственных средств.

### **Контрольная работа по темам 1-3.**

#### **Вариант 1**

1. Характеристика эмпирического периода развития биотехнологии.
2. Биообъекты растительного происхождения. Основные группы получаемых биологически активных веществ.
3. Непрерывное культивирование продуцентов, применяемых при производстве фармацевтической продукции.
4. Методы клеточной инженерии применительно к животным клеткам. Гибридомы.

#### **Вариант 2**

1. Характеристика этиологического периода развития биотехнологии.
2. Макробиообъекты животного происхождения. Основные группы получаемых биологически активных веществ.
3. Особенности приготовления питательных сред.
4. Векторы и ферменты, используемые в генетической инженерии.

#### **Вариант 3**

1. Характеристика биотехнического периода развития биотехнологии.
2. Основные стадии биотехнологического производства лекарственных веществ.
3. Периодическое культивирование продуцентов при производстве фармацевтической продукции.
4. Генетическая инженерия. Основные принципы технологии рекомбинантной ДНК.

#### **Вариант 4**

1. Характеристика геннотехнического периода развития биотехнологии.
2. Биообъекты - макромолекулы с ферментативной активностью.
3. Методы хранения продуцентов, используемых на фармацевтических предприятиях.
4. Клеточная инженерия и использование ее методов в создании микроорганизмов и клеток растений - новых продуцентов биологически активных веществ.

#### **Вариант 5**

1. Характеристика молекулярно-генетического периода развития биотехнологии.
2. Бактерии как основные продуценты БАВ и лекарственных препаратов.
3. Методы приготовления инокулята, используемые в фармацевтическом производстве.
4. Традиционные методы селекции.

### **Примеры ситуационных задач по темам 1 – 11:**

**Задача 1.** Суперпродуцент – это биообъект промышленного использования. Как можно получить его и какими свойствами он должен обладать в отличие от природного штамма культуры.

**Задача 2.** При использовании клеточной инженерии при создании новых продуцентов широко применяют методику протопластирования как процесс конструкции гибридных структур.

В плане решения задачи получения новых продуцентов как источника новых лекарственных средств предложите: схему получения протопластов и гибридных структур; условия сохранения протопластов; конечные цели, достигаемые с помощью продуктов гибридной природы.

**Задача 3.** Известно, что многие ценные лекарственные растения нельзя культивировать в России из-за климатических условий. Предложите возможности решения этой проблемы с помощью биотехнологии.

**Задача 4.** Приведите сравнительную характеристику каллусных и суспензионных культур при использовании их в качестве субстрата для получения БАВ биотехнологическими методами.

**Задача 5.** При получении генноинженерного инсулина: какие микроорганизмы используются в качестве продуцентов? Почему ферментационные среды должны содержать лактозу и галактозу?

**Задача 6.** Для эффективного проведения биотехнологического процесса большое значение имеет питательная среда, в которой микроорганизмы – продуценты БАВ используют в качестве источника азота различные азотсодержащие соединения, содержащие аминный азот или ионы аммония. Какие условия проведения ферментации по источнику азота при получении антибиотиков будут являться оптимальными?

**Задача 7.** Известно, что в фармацевтическом производстве используются биокатализаторы. Отличаются ли они от суперпродуцентов, и если да, то в чем состоит отличие?

**Задача 8.** Как можно оценить антибиотическую активность лекарственных средств, поступивших на контроль с целью проверки их концентрации?

**Задача 9.** Получение субстанции аскорбиновой кислоты является многостадийным процессом, в котором сочетаются методы органического и микробиологического синтеза. Какой предшественник аскорбиновой кислоты получают с использованием биотехнологии и каково значение этого этапа для всего процесса в целом?

**Задача 10.** Фармацевтический завод получил заказ на производство таблеток аскорбиновой кислоты (витамина С). Выполнение каких условий и норм достаточно для начала такого производства?

### **Примеры ситуационных задач по теме 13:**

**Задача 1.** Центр контроля качества при выборочном контроле забраковал партию таблеток. Контроль продукции выявил у полученных таблеток отклонения от требований НД: вкрапления, сколы краев и разброс в геометрических размерах (соотношение высоты и диаметра) части таблеток.

Какие этапы постадийного контроля не выполнены или оказались неэффективными, какие обязательные мероприятия (процессы) могли быть не выполнены на предприятии-изготовителе в связи с данным фактом?

Каким образом GMP снижает риск выпуска некондиционной продукции? Мероприятия, исключающие возможность указанных отклонений в параметрах качества суппозиториев папаверина?

**Задача 2.** Учитывая особенности биотехнологического производства: следует ли проводить валидацию в соответствии с правилами GMP, если на заводе внедрен новый штамм продуцента или произошла незначительная замена в компонентах питательной среды?

**Задача 3.** Может ли утилизация отходов биотехнологического производства лекарственных средств нанести существенный вред экологии? Какова схема утилизации жидких отходов?

**Задача 4.** Известно, что требования экологии часто не совпадают с регламентом фармацевтического производства в целом. Какие виды очистки и для какого рода отходов предусматривает использование активного ила и «штаммов-деструкторов»?

### Список рефератов по темам.

*По теме: «Современная биотехнология в производстве лекарственных средств»*

1. Эмпирический и научный этапы развития биотехнологии. Работы Луи Пастера.
2. Современный (молекулярный) этап развития биотехнологии. Основные достижения молекулярной биологии.

*По теме: «Генетические основы совершенствования биообъектов и создания новых биологических агентов».*

1. Методы переноса генов в растительные клетки.
2. Методы генетической модификации животных. Трансгенные животные как продуценты ценных биологически активных белков.

*По теме: «Производство и применение ферментных препаратов».*

1. Протеолитические ферменты как лекарственные средства. Классификация по строению активного центра. Отличительные особенности, примеры.
2. Имобилизованные ферменты в лечебном питании и перевязочных средствах.
3. Создание биокатализаторов второго поколения на основе одновременной иммобилизации продуцентов и ферментов трансформации продукта биосинтеза.

*По теме: «Биотехнология аминокислот»*

1. Технология получения лизина.
2. Технология получения триптофана.
3. Технология получения глутаминовой кислоты.
4. Технология получения L-глутамина.

*По теме: «Биотехнология витаминов и коферментов»*

1. Технологическая схема получения витамина С – аскорбиновой кислоты.
2. Технологическая схема получения витамина D<sub>2</sub> – эргокальциферола.
3. Технологическая схема получения витамина B<sub>2</sub>.

*По теме: «Биотехнология антибиотиков»*

1. Биосинтез  $\beta$ -лактамных антибиотиков из аминокислот. Технология получения пенициллина.
2. Биотехнологическое производство аминогликозидов. Технология получения стрептомицина.
3. Биотехнологическое производство антибиотиков цефалоспоринового ряда.
4. Полусинтетические пенициллины. Получение полусинтетических пенициллинов методами ферментативного синтеза.
5. Полусинтетические цефалоспорины. Цефалоспорины четвертого поколения. Сочетание биосинтеза и органического синтеза.
6. Липосомальные формы антибиотиков. Преимущества. Способы получения липосом. Причины ограниченного применения липосом.
7. Противоопухолевые антибиотики.

*По теме: «Биотехнология получения гормональных препаратов»*

1. Гормон роста (соматотропный гормон). Технология получения рекомбинантного гормона роста человека.
2. Факторы роста тканей. Видоспецифичность. Технология получения.
3. Биотехнология стероидных гормонов.
4. Простагландины. Биотехнологические способы получения.

*По теме: «Технологии производства иммунобиологических препаратов»*

1. Иммуносупрессоры – ингибиторы сигнальной трансдукции. Перспективы их применения в трансплантологии, при лечении аутоиммунных и онкологических заболеваний.
2. Плазмозамещающие растворы, основанные на веществах природного и синтетического происхождения. Современное состояние проблемы.
3. Вакцины будущего: пептидные и ДНК-вакцины.
4. Интерлейкины. Перспективы биотехнологического производства.

*По теме: «Биопрепараты растительного происхождения»*

1. Иммобилизация растительных клеток и ее использование в биотехнологическом процессе.
2. Продукты трансгенных растений: мукозальные вакцины и моноклональные антитела.

*По теме: «Экологические аспекты фармацевтического производства»*

1. Аэробные процессы очистки сточных вод. Аэротенки. Активный ил и его состав. Штаммы-деструкторы и их генетические особенности.
2. Анаэробные процессы очистки промышленных стоков. Метантенки. Штаммы-деструкторы.

*По теме: «Биобезопасность и государственный контроль»*

1. Биосимиляры: новая группа лекарственных средств. Вопросы регулирования и применения.

## **1.2 Список вопросов и (или) заданий для проведения промежуточной аттестации.**

### **Список вопросов к зачету**

(зачет выставляется по результатам выполнения всех форм текущего контроля, промежуточной аттестации и краткого собеседования со студентом).

1. История развития биотехнологии и основные достижения на современном этапе. Роль биотехнологии в современной фармации.
2. Классификация и характеристика биообъектов как средство производства лекарственных препаратов. Требования к продуцентам.
3. Основные стадии биотехнологического производственного процесса для получения лекарственных препаратов.
4. Совершенствование биообъектов методами клеточной инженерии.
5. Основные принципы технологии рекомбинантной ДНК.
6. Классификация векторов и ферментов, применяемых в генной инженерии.
7. Области применения рекомбинантных микроорганизмов.
8. Ферменты как биологические объекты. Классификация. Характеристика. Направления использования ферментов в качестве лечебных средств.
9. Промышленное производство ферментов, получаемых биотехнологическими методами. Схема производства ферментов микробиологического происхождения.
10. Методы иммобилизации ферментов.
11. Применение аминокислот в медицинской практике. Биотехнологические методы получения аминокислот.
12. Необходимость витаминов для функционирования организма. Микробиологический синтез витаминов.
13. Классификация антибиотиков и основные продуценты антибиотиков.
14. Методы биотехнологического получения антибиотиков. Основные направления биотехнологии новых антибиотиков.
15. Роль гормона инсулина в организме человека. История создания препаратов инсулина.
16. Биологическая схема получения рекомбинантного инсулина человека.
17. Роль гормона роста (соматотропный гормон) в организме человека. Анализ технологии получения рекомбинантного гормона роста человека.
18. Роль эритропоэтина в организме человека. Технология получения эритропоэтина человека на трансгенных животных.
19. История и классификация вакцин.
20. Различные технологии получения вакцин.
21. Антитела: строение, классификация, методы получения. Гибридомная технология.
22. Области применения моноклональных антител.
23. Структура бактериофагов. Технологические принципы получения препаратов бактериофагов.
24. Современные методы культивирования изолированных клеток, тканей и органов растений.
25. Культура растительных клеток как источник лекарственных веществ. Примеры лекарственных препаратов, получаемых из культур клеток растений.
26. Характеристика микрофлоры человека. Нормофлоры в борьбе с дисбактериозом. Получение готовых форм нормофлор.
27. Проблемы биотехнологии в экологическом плане.
28. Различные пути утилизации отходов биотехнологического производства.
29. Законодательная база России по биобезопасности. Стандартизация лекарственных средств, нормативная документация.
30. Международная законодательная база по биобезопасности и ее реализация. Определения понятий GLP , GCP, GMP.

## **Правила выставления оценки по результатам фронтального опроса и коллоквиума.**

- *Отлично* выставляется за полный ответ на поставленный вопрос с включением в содержание ответа содержания лекции, материалов учебников, дополнительной литературы без наводящих вопросов.

- *Хорошо* выставляется за полный ответ на поставленный вопрос в объеме лекции, с включением в содержание ответа материалов учебников с четкими положительными ответами на наводящие вопросы преподавателя.

- *Удовлетворительно* выставляется за ответ, в котором озвучено более половины требуемого материала, с положительным ответом на большую часть наводящих вопросов.

- *Неудовлетворительно* выставляется за ответ, в котором озвучено менее половины требуемого материала или не озвучено главное в содержании вопроса с отрицательными ответами на наводящие вопросы, или обучающийся отказался от ответа без предварительного объяснения уважительных причин.

## **Правила выставления оценки за контрольную работу.**

- *Отлично* выставляется за полные ответы на все вопросы с включением в ответ содержания лекции, материала учебников и дополнительной литературы.

- *Хорошо* выставляется за полный ответ на вопросы в объеме лекции или ответ с включением в содержание материала учебника, дополнительной литературы, но с незначительными неточностями.

- *Удовлетворительно* выставляется за ответ, в котором освещены в полном объеме два из трех вопросов или освещены все вопросы более чем наполовину, включая главное в содержании.

- *Неудовлетворительно* выставляется за ответ, в котором освещен в полном объеме один из трех вопросов, или освещены менее половины требуемого материала или не описано главное в содержании вопросов, или нет ответов, или письменная работа не сдана.

## **Правила выставления оценки за решение ситуационной задачи.**

- *Отлично* выставляется, если ответ на вопрос задачи дан правильный. Объяснение хода её решения подробное, последовательное, грамотное, с теоретическими обоснованиями (в т.ч. из лекционного курса), с необходимыми схематическими изображениями и демонстрациями, ответы на дополнительные вопросы верные, чёткие.

- *Хорошо* выставляется, если ответ на вопрос задачи дан правильный. Объяснение хода её решения подробное, но недостаточно логичное, с единичными ошибками в деталях, некоторыми затруднениями в теоретическом обосновании (в т.ч. из лекционного материала), в схематических изображениях и демонстрациях, ответы на дополнительные вопросы верные, но недостаточно чёткие.

- *Удовлетворительно* выставляется, если ответ на вопрос задачи дан правильный. Объяснение хода её решения недостаточно полное, непоследовательное, с ошибками, слабым теоретическим обоснованием (в т.ч. лекционным материалом), со значительными затруднениями и ошибками в схематических изображениях, ответы на дополнительные вопросы недостаточно чёткие, с ошибками в деталях.

- *Неудовлетворительно* выставляется, если ответ на вопрос задачи дан неправильный. Объяснение хода её решения дано неполное, непоследовательное, с грубыми ошибками, без теоретического обоснования (в т.ч. лекционным материалом); ответы на дополнительные вопросы неправильные (отсутствуют).

## **Правила выставления оценки за реферат.**

Оценка «отлично»: выполнены все требования к написанию реферата: обозначена проблема и обоснована актуальность, сделан анализ различных точек зрения на рассматриваемую проблему и логично изложена собственная позиция; сформулированы выводы, тема раскрыта полностью, выдержан объем; соблюдены требования к внешнему оформлению.

Оценка «хорошо»: основные требования к реферату выполнены, но при этом допущены недочеты. В частности, имеются неточности в изложении материала; отсутствует логическая последовательность в суждениях; не выдержан объем реферата; имеются упущения в оформлении.

Оценка «удовлетворительно»: имеются существенные отступления от требований к реферированию. В частности: тема освещена лишь частично; допущены фактические ошибки в содержании реферата; отсутствуют выводы.

Оценка «неудовлетворительно»: тема реферата не раскрыта, обнаруживается существенное непонимание проблемы или реферат не представлен вовсе.

## **Правила выставления оценки на зачете.**

Устный ответ студента на зачете оценивается по 2-х балльной системе.

Отметка «зачтено» ставится, если:

- знания отличаются глубиной и содержательностью, дается полный исчерпывающий ответ, как на основные вопросы к зачету, так и на дополнительные;
- студент свободно владеет научной терминологией;
- ответ студента структурирован, содержит анализ существующих теорий, научных школ, направлений и их авторов;
- ответ студента логично и доказательно раскрывает проблему, предложенную для решения;
- ответ студента характеризуется глубиной, полнотой и не содержит фактических ошибок;
- ответ студента иллюстрируется примерами, в том числе из собственной научно-исследовательской деятельности;
- студент демонстрирует умение аргументировано вести диалог и научную дискуссию;
- студент демонстрирует навыки поиска и обработки научной информации и экспериментальных данных.

Отметка «незачтено» ставится, если:

- ответ студента обнаружил незнание или непонимание сущностной части дисциплины;
- содержание вопросов не раскрыто, допускаются существенные фактические ошибки, которые студент не может исправить самостоятельно;
- на большую часть дополнительных вопросов по содержанию зачета студент затрудняется дать ответ или не дает верных ответов;
- студент не демонстрирует навыки поиска и обработки научной информации и экспериментальных данных.

**Приложение №2**  
**к рабочей программе дисциплины**  
**«Биофармацевтика и производственный контроль»**

**Методические указания для студентов по освоению дисциплины.**

Изучение курса «Биофармацевтика и производственный контроль» направлено на расширение и углубление знаний, связанных с биотехнологическими методами производства разнообразных биологически активных веществ. Рассматриваются вопросы, связанные с производством аминокислот, вакцин, антибиотиков, ферментов, полисахаридов, витаминов и других соединений.

Основной формой изложения учебного материала по дисциплине «Биофармацевтика и производственный контроль» являются лекции. По всем темам предусмотрены также практические занятия, на которых происходит закрепление лекционного материала. Степень готовности к практическим занятиям студент может проверить вопросами для самоконтроля. Они призваны помочь студенту в обобщении и анализе сведений, полученных из учебников и дополнительной литературы.

Для успешного освоения дисциплины очень важно самостоятельное изучение большого количества теоретического материала. Теоретический материал на лекциях дается в сокращенном изложении (носит преимущественно обзорный характер), поэтому законспектированный на лекциях материал необходимо прорабатывать дома и при необходимости дополнять информацией, полученной из учебной литературы, практических занятий, на консультациях.

Большое внимание должно быть уделено выполнению домашней работы. В качестве заданий для самостоятельной работы дома студентам предлагается описать схемы биотехнологического получения различных лекарственных препаратов. Они аналогичны разобранным на лекциях и практических занятиях или немного более сложные, так как являются интегральными процессами и требуют знаний по нескольким темам.

Для проверки и контроля усвоения теоретического материала в течение обучения проводятся мероприятия текущей аттестации в виде фронтального опроса, контрольных работ, коллоквиумов и тестирования. Также проводятся консультации по разбору наиболее трудных вопросов рассматриваемых разделов.

Допуск к зачету по дисциплине выставляется по результатам выполнения всех форм текущего и промежуточного контроля знаний. Студентам, не успевшим в отведенное время получить положительную оценку (удовлетворительно и выше) хотя бы по одной из форм контроля, предлагается сдача зачета в устной форме с погашением долгов до официальной даты зачетного мероприятия.

Освоить теоретическую часть дисциплины самостоятельно студенту сложно в силу большого объема материала. Поэтому посещение всех аудиторных занятий является необходимым.

Творческая самостоятельная работа включает написание реферата по заданным темам. Задание выдается индивидуально каждому студенту в начале 7 семестра.

*Требования по подготовке реферата.*

1. Выбор и согласование темы реферата с преподавателем.
2. Согласование срока сдачи реферата в соответствии с календарным планом изучения дисциплины.
3. Реферат подготавливается в форме презентации по теме исследования (см. основные требования к подготовке презентации).

4. Защита работы предполагает устное сообщение и демонстрацию слайдов (презентации) и видеозаписей, подготовленных в процессе реферирования. Время, отведенное на представление работы, должно составлять 10-15 минут.
5. В качестве источников рекомендуется использовать ресурсы, научно-техническую литературу и периодику, выпущенную за последние 5 лет. Должно использоваться не менее 5 источников.

#### *Требования к подготовке презентации.*

1. Рекомендуемый объем презентации: 8-12 слайдов.
2. На стартовом слайде должны быть обязательно приведены: Тема реферата. Сведения об авторе: ФИО, группа.
3. Следующий слайд: Краткая аннотация реферата (не более 3-4 предложений). Аннотация должна отвечать на вопросы: чему посвящена данная работа? что именно рассматривается в данной работе?
4. Последующие слайды: изложение основного вопроса. Рекомендуется максимально насыщать слайды иллюстративным материалом к тексту. На каждом новом слайде должны содержаться схемы, графики, таблицы и пр. Изображения и надписи на рисунках должны быть четкими и хорошо читаться.
5. На последнем слайде презентации должен быть приведен список использованных источников литературы. Указывать полные выходные данные книг и журнальных статей. Источники Internet должны быть приведены в виде URL с точным указанием ресурса.

#### *Критерии оценивания работы.*

- содержательность, логичность, аргументированность изложения и общих выводов;
- умение анализировать различные источники, извлекать из них исчерпывающую информацию, систематизировать и обобщать ее;
- умение ясно выражать свои мысли в устной форме, яркость, образность выражений, индивидуальность стиля автора реферата;
- правильность оформления работы (соответствие демонстрационных материалов основным требованиям к оформлению презентации).

### **Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов по дисциплине.**

Для самостоятельной работы особенно рекомендуется использовать учебную литературу. К такой можно отнести следующие издания:

1. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика: учебное пособие для вузов / 2-е изд., испр. и доп., Новосибирск, Сиб. унив. изд-во, 2003. – 479 с.
2. Б. Льюин. Гены / пер. 9-го англ. изд. И. А. Кофиади и др. / Под. ред. Д.В. Ребрикова, М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 896 с.
3. Бирюков В.В. Основы промышленной биотехнологии: учебное пособие для вузов. М.: Колос С, Химия, 2004. – 295 с.
4. Биотехнология: учебное пособие для вузов. В 8 кн. Кн. 3: Клеточная инженерия, М.: Высшая школа, 1987. – 127 с.
5. Биотехнология: учебное пособие для вузов. В 8 кн. Кн. 7: Иммунология, М., Высшая школа, 1987 – 158 с.
6. Биотехнология: учебное пособие для вузов. В 8 кн. Кн. 8: Инженерная энзимология, М.: Высшая школа, 1987. – 143 с.

7. Обзорные и экспериментальные статьи в журналах «Биотехнология», «Биохимия», «Успехи современной биологии», «Экология» и др.

Также для подбора учебной литературы рекомендуется использовать широкий спектр интернет-ресурсов:

**1. Электронно-библиотечная система «Университетская библиотека online»** [www.biblioclub.ru](http://www.biblioclub.ru) – электронная библиотека, обеспечивающая доступ к наиболее востребованным материалам-первоисточникам, учебной, научной и художественной литературе ведущих издательств (\*регистрация в электронной библиотеке – только в сети университета. После регистрации работа с системой возможна с любой точки доступа в Internet.).

Очень полезными для самостоятельной работы являются следующие издания, представленные в библиотеке этого сайта:

Фомина М.В., Бибарцева Е.В., Соколова О.Я. Фармацевтическая биохимия: учебно-методическое пособие. Оренбургский государственный университет, 2015. - 109 с.

Светлакова Е.В., Веревкина М.Н. Биотехнологические основы изготовления средств иммунопрофилактики: учебное пособие / Ставропольский государственный аграрный университет, 2015. - 72 с.

**2. Информационная система «Единое окно доступа к образовательным ресурсам»** <http://window.edu.ru/library>.

Целью создания информационной системы «Единое окно доступа к образовательным ресурсам» (ИС «Единое окно») является обеспечение свободного доступа к интегральному каталогу образовательных интернет-ресурсов и к электронной библиотеке учебно-методических материалов для общего и профессионального образования.

Информационная система «Единое окно доступа к образовательным ресурсам» создана по заказу Федерального агентства по образованию в 2005-2008 гг. Головной разработчик проекта – Федеральное государственное автономное учреждение Государственный научно-исследовательский институт информационных технологий и телекоммуникаций (ФГАУ ГНИИ ИТТ «Информика») [www.informika.ru](http://www.informika.ru).

ИС «Единое окно» объединяет в единое информационное пространство электронные ресурсы свободного доступа для всех уровней образования в России. Разделы этой системы:

- **Электронная библиотека** – является крупнейшим в российском сегменте Интернета хранилищем полнотекстовых версий учебных, учебно-методических и научных материалов с открытым доступом. Библиотека содержит более 30 000 материалов, источниками которых являются более трехсот российских вузов и других образовательных и научных учреждений. Основу наполнения библиотеки составляют электронные версии учебно-методических материалов, подготовленные в вузах, прошедшие рецензирование и рекомендованные к использованию советами факультетов, учебно-методическими комиссиями и другими вузовскими структурами, осуществляющими контроль учебно-методической деятельности.

- **Интегральный каталог образовательных интернет-ресурсов** содержит представленные в стандартизированной форме метаданные внешних ресурсов, а также содержит описания полнотекстовых публикаций электронной библиотеки. Общий объем каталога превышает 56 000 метаописаний (из них около 25 000 - внешние ресурсы). Расширенный поиск в "Каталоге" осуществляется по названию, автору, аннотации,

ключевым словам с возможной фильтрацией по тематике, предмету, типу материала, уровню образования и аудитории.

- **Избранное.** В разделе представлены подборки наиболее содержательных и полезных, по мнению редакции, интернет-ресурсов для общего и профессионального образования.

- **Библиотеки вузов.** Раздел содержит подборки сайтов вузовских библиотек, электронных каталогов библиотек вузов и полнотекстовых электронных библиотек вузов.

Очень полезными для самостоятельной работы являются следующие издания, представленные в библиотеке этого сайта:

Цыренов В.Ж. Основы биотехнологии: культивирование изолированных клеток и тканей растений. Учебно-методическое пособие. Часть 2. - Улан-Удэ: ВСГТУ, 2003. - 56 с. (Рассмотрены вопросы культивирования *in vitro* изолированных клеток, каллусных тканей и протопластов растений, техник введения в культуру и методы культивирования изолированных клеток и тканей, прикладные аспекты культивирования растений *in vivo*, *in vitro*, промышленное производство БАВ из культуры клеток растений.)

<http://window.edu.ru/resource/323/18323>

Цыренов В.Ж. Основы биотехнологии: культивирование клеток человека и животных: Учебно-методическое пособие. - Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2005. - 48 с. (В работе рассмотрены теоретические основы способов и систем культивирования клеток животных и человека, применяемых в промышленной биотехнологии. Основное внимание обращено на различные варианты глубинного выращивания клеток, на применение эмбриональных и других тканей для репродукции вирусов и получения вирусных вакцин.)

<http://window.edu.ru/resource/593/40593>

Для самостоятельного подбора литературы в библиотеке ЯрГУ рекомендуется использовать:

**1. Личный кабинет** [http://lib.uniya.ac.ru/opac/bk\\_login.php](http://lib.uniya.ac.ru/opac/bk_login.php) дает возможность получения on-line доступа к списку выданной в автоматизированном режиме литературы, просмотра и копирования электронных версий изданий сотрудников университета (учеб. и метод. пособия, тексты лекций и т.д.) Для работы в «Личном кабинете» необходимо зайти на сайт Научной библиотеки ЯрГУ с любой точки, имеющей доступ в Internet, в пункт меню «Электронный каталог»; пройти процедуру авторизации, выбрав вкладку «Авторизация», и заполнить представленные поля информации.

**2. Электронная библиотека учебных материалов ЯрГУ**  
[http://www.lib.uniya.ac.ru/opac/bk\\_cat\\_find.php](http://www.lib.uniya.ac.ru/opac/bk_cat_find.php) содержит более 2500 полных текстов учебных и учебно-методических материалов по основным изучаемым дисциплинам, изданных в университете. Доступ в сети университета, либо по логину/паролю.

**3. Электронная картотека «Книгообеспеченность»**  
[http://www.lib.uniya.ac.ru/opac/bk\\_bookreq\\_find.php](http://www.lib.uniya.ac.ru/opac/bk_bookreq_find.php) раскрывает учебный фонд научной библиотеки ЯрГУ, предоставляет оперативную информацию о состоянии книгообеспеченности дисциплин основной и дополнительной литературой, а также цикла дисциплин и специальностей. Электронная картотека «Книгообеспеченность» доступна в сети университета и через Личный кабинет.