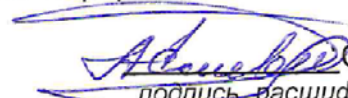


МИНОБРНАУКИ РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО «ВГУ»)

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой
фармацевтической химии и фармацевтической технологии


Сливкин А.И.
подпись, расшифровка подписи
17.05.2021 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Б1.В.05 Биотехнология

1. Код и наименование специальности: 33.05.01 Фармация
2. Направленность: фармация
3. Квалификация выпускника: провизор
4. Форма обучения: очная
5. Кафедра, отвечающая за реализацию дисциплины: кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии
6. Составители программы: Беленова А.С., к.биол.н.
7. Рекомендована: нмс фармацевтического факультета протокол № 1500-06-05 от 26.04.2021
8. Учебный год: 2024/2025 Семестр(ы): 8

9. Цели и задачи учебной дисциплины

Целями освоения учебной дисциплины являются:

- формирование системных знаний и умений, касающихся технологии получения БАВ биотехнологическими методами, методов контроля качества субстанций, полученных биотехнологическими методами.

Задачи учебной дисциплины:

- формирование у обучающихся знаний, касающихся получения лекарственных препаратов биотехнологическими методами, оценки качества сырья, питательных сред и целевых продуктов;

- обучение студентов совершенствованию производства методами генетической, клеточной инженерии и инженерной энзимологии;

- формирование у студентов знаний и умений, касающихся валидации технологических процессов в биотехнологии.

10. Место учебной дисциплины в структуре ООП: Дисциплина относится к части, формируемой участниками образовательных отношений блока Б1.

Данная дисциплина является предшествующей к дисциплине Бифарманализ и блоку 3 (Государственная итоговая аттестация) программы.

11. Планируемые результаты обучения по дисциплине/модулю (знания, умения, навыки), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями) и индикаторами их достижения:

Код	Название компетенции	Код(ы)	Индикатор(ы)	Планируемые результаты обучения
ПК 7.	Способен проводить контроль качества биопрепаратов	ПК 7.1.	Выбирает методику контроля качества биопрепаратов в соответствии с фармакопейными требованиями.	Знать: методы получения и контроля качества биопрепаратов. Уметь: выбирать методику для контроля качества биопрепаратов.
ПК 8.	Способен выполнять мероприятия по валидации (квалификации) фармацевтического производства	ПК 8.1.	Выбирает тип валидации (квалификации) объекта	Знать: Методы получения лекарственных препаратов биотехнологическими методами, оценки качества сырья, питательных сред и целевых продуктов; Основные мероприятия по валидации биопрепаратов; Производственные объекты, системы и оборудование, применяемое при производстве биопрепаратов; Принципы фармацевтической микробиологии, асептики. Принципы валидации технологических процессов. Уметь: Оценивать объем испытаний по валидации технологических процессов.

12. Объем дисциплины в зачетных единицах/час. — 4/144.

Форма промежуточной аттестации экзамен

13. Трудоемкость по видам учебной работы

Вид учебной работы	Трудоемкость			
	Всего	По семестрам		
		8 семестр		...
Контактная работа	54	54		
в том числе:	лекции	18	18	
	практические	36	36	
Самостоятельная работа	54	54		
Промежуточная аттестация	36	36		
Итого:	144	144		

13.1. Содержание дисциплины

п/п	Наименование раздела дисциплины	Содержание раздела дисциплины	Реализация раздела дисциплины с помощью онлайн-курса, ЭУМК *
1. Лекции			
1.1	Микробная биотехнология	История биотехнологии. Определения. Основные разделы биотехнологии. Проблемы и перспективы медицинской биотехнологии. Характеристика продуцентов, применяемых в биотехнологических производствах (антибиотики, интерфероны, аминокислоты). Основные методы хранения продуцентов, применяемых в фармацевтической промышленности. Методы культивирования в фармацевтической промышленности. Кинетические характеристики продуцентов. Определяемые в производственных условиях при непрерывном культивировании. Конструкции и типы биореакторов, применяемых в производстве биотехнологической продукции.	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)
1.2	Биотехнологическое производство биологически активных веществ	Производство БАВ медицинского и пищевого назначения. Контроль качества биопрепаратов, получаемых методами микробной биотехнологии.	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)
1.3	Клеточная инженерия	Особенности культивирования клеток животных. Получение вакцин медицинского назначения. Клеточная инженерия. Процессы каллусообразования. Тотипотентность растительных клеток. Особенности культивирования растительных клеток. Суспензионные культуры. Производство биомассы женьшеня. Методы получения моноклональных антител. Массовая наработка и их очистка. Основные направления применения. Контроль качества биопрепаратов, получаемых методами клеточной инженерии.	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)
1.4	Генетическая инженерия	История генетической инженерии и основные этапы генно-инженерных исследований. Ферменты, применяемые в генно-инженерных проектах.	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.p

		Биопрепараты, получаемые методами генной инженерии, контроль их качества.	hp?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)
1.5	Валидация биотехнологического производства	Валидация. Валидационные данные. Протоколы. Основной план мероприятий по валидации.	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)
2. Практические занятия			
2.1	Микробная биотехнология	Семинар: Общие направления в получении биологически активных веществ методами микробной биотехнологии. Семинар: Контроль качества биопрепаратов, получаемых методами микробной биотехнологии.	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)
2.2	Биотехнологическое производство биологически активных веществ	Семинар: Промышленное получение антибиотиков Семинар: Промышленное получение аминокислот Семинар: Биотехнологическое получение витаминов Семинар: Биотехнологическое получение стероидных препаратов Семинар: Получение пробиотиков. Оценка качества пробиотиков. Семинар: Получение иммобилизованных ферментов	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)
2.3	Клеточная инженерия	Практическое занятие-конференция: Иммобилизованные клетки и их применение в промышленности. Семинар: Промышленное получение вакцин и анатоксинов. Семинар: Биотехнологические методы диагностики различных заболеваний человека. Получение диагностических препаратов методами биотехнологии Семинар: Промышленное получение гиперимунных сывороток. Семинар: Получение иммунных препаратов. Промышленное получение бактериофагов. Семинар: Получение моноклональных антител Семинар: Иммуноферментный анализ. Контроль качества биопрепаратов, получаемых методами клеточной инженерии.	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)
2.4	Генетическая инженерия	Семинар: Биотехнологическое получение соматотропина, интерферонов. Семинар: Промышленное получение инсулина с использованием биотехнологических методов. Контроль качества биопрепаратов, получаемых методами генетической инженерии. Практическое занятие-конференция: Применение методов клеточной и генной инженерии в фармацевтической промышленности..	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)
2.5	Валидация биотехнологического производства	Занятие-конференция. Валидация в биотехнологическом производстве.	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822

13.2. Темы (разделы)

№ п/п	Наименование темы (раздела) дисциплины	Виды занятий (количество часов)				
		Лекции	Практические	Лабораторные	Самостоятельная работа	Всего
1	Микробная биотехнология	8	2		10	20
2	Биотехнологическое производство биологически активных веществ	2	12		10	24
3	Клеточная инженерия	4	14		10	28
4	Генетическая инженерия	2	6		10	18
5	Валидация биотехнологического производства	2	2		14	18
	Экзамен					36
	Итого:	18	36		54	144

14. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины

Обучение складывается из контактной работы обучающихся с преподавателем, включающей контактные занятия (лекционный курс и практические занятия) и самостоятельную работу.

Лекционный материал подается в форме лекции-визуализации. На практических занятиях используются следующие технологии: позиционного обучения, дидактических задач, технологии развития критического мышления (работа с информационным текстом, взаимообучение, дискуссия), ключевые термины и др. Использование средств наглядности и интерактивных технологий обеспечивают высокую активность обучающихся и высокое качество усвоения изучаемого материала.

Практические занятия проводятся в виде опроса, объяснения, демонстрации имеющегося материала и использования наглядных пособий, решения ситуационных задач, ответов на тестовые задания.

Самостоятельная работа студентов подразумевает подготовку к тематическому текущему контролю, и включает работу с учебным материалом электронных пособий кафедры, учебной, научной, справочной литературой и другими информационными источниками.

Оценка результатов самостоятельной работы организуется как единство двух форм: самоконтроль и контроль со стороны преподавателя.

Самоконтроль зависит от определенных качеств личности, ответственности за результаты своего обучения, заинтересованности в положительной оценке своего труда, материальных и моральных стимулов, от того насколько обучаемый мотивирован в достижении наилучших результатов. Задача преподавателя состоит в том, чтобы создать условия для выполнения самостоятельной работы (учебно-методическое обеспечение), повышать её значимость, и грамотно осуществлять контроль самостоятельной деятельности студента (фонд оценочных средств).

Работа с учебной литературой рассматривается как вид учебной работы по дисциплине биотехнология и выполняется в пределах часов, отводимых на её изучение

(в разделе СРС). Каждый обучающийся обеспечен доступом к библиотечным фондам ВГУ, а также к электронным базам данных, информационно-справочным и поисковым системам, в том числе в сети Интернет.

Исходный уровень знаний студентов определяется опросом, а также во время разборов тем, при решении типовых ситуационных задач и выполнении заданий.

В конце изучения учебной дисциплины проводится промежуточный контроль знаний. Изучение дисциплины завершается сдачей экзамена в 8 семестре.

На каждом занятии студентам предлагается выполнить индивидуальное или групповое задание продуктивного или творческого характера.

15. Перечень основной и дополнительной литературы, ресурсов интернет, необходимых для освоения дисциплины (список литературы оформляется в соответствии с требованиями ГОСТ и используется общая сквозная нумерация для всех видов источников)

а) основная литература:

№ п/п	Источник
1	Орехов, С. Н. Фармацевтическая биотехнология / Орехов С. Н. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 384 с. - ISBN 978-5-9704-2499-5. - Текст : электронный // URL : http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970424995.html
2	Методические рекомендации для проведения практических занятий по дисциплине "Биотехнология" [Электронный ресурс] : методическое пособие / А.С. Беленова, А.И. Сливкин ; Воронеж. гос. ун-т. — Электрон. текстовые дан. — Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2020. — Загл. с титула экрана. — Свободный доступ из интрасети ВГУ. — Текстовый файл. — <URL: http://www.lib.vsu.ru/elib/texts/method/vsu/m20-77.pdf >.

б) дополнительная литература:

№ п/п	Источник
3	Орехов, С. Н. Фармацевтическая биотехнология : рук. к практ. занятиям / С. Н. Орехов [и др.] ; под ред. А. В. Катлинского. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 432 с. - ISBN 978-5-9704-3435-2. - Текст : электронный // URL : http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970434352.html

в) информационные электронно-образовательные ресурсы (официальные ресурсы интернет)*:

№ п/п	Ресурс
1.	ЭБС консультант студента - "ЭБС «Электронная библиотека технического ВУЗа» http://www.studmedlib.ru
2.	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)

16. Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы

№ п/п	Источник
1	Орехов, С. Н. Фармацевтическая биотехнология : рук. к практ. занятиям / С. Н. Орехов [и др.] ; под ред. А. В. Катлинского. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 432 с. - ISBN 978-5-9704-3435-2. - Текст : электронный // URL : http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970434352.html
2	Сливкин, Алексей Иванович. Методические материалы по организации самостоятельной работы по дисциплинам "Основы экологии и охраны природы", "Фармацевтическая экология", "Полимеры в фармации и медицине", "Биофарманализ", "Биотехнология" [Электронный ресурс] : методическое пособие : [для специальности 33.05.01 - Фармация] / А.И. Сливкин, Н.А. Дьякова, А.С. Беленова ; Воронеж. гос. ун-т. — Электрон. текстовые дан. — Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2020. — Загл. с титула экрана. — Свободный доступ из интрасети ВГУ. — Текстовый файл. — <URL: http://www.lib.vsu.ru/elib/texts/method/vsu/m20-101.pdf >.
3	ЭУМК Биотехнология https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822 (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)

17. Образовательные технологии, используемые при реализации учебной дисциплины, включая дистанционные образовательные технологии (ДОТ), электронное обучение (ЭО), смешанное обучение):

Учебная дисциплина реализуется с использованием электронного обучения и дистанционных образовательных технологий. ЭУМК Биотехнология <https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822> (справка о регистрации №05 от 15.04.2019 г.)

18. Материально-техническое обеспечение дисциплины:

Наименование помещений для проведения всех видов учебной деятельности, предусмотренной учебным планом, в том числе помещения для самостоятельной работы, с указанием перечня основного оборудования, учебно-наглядных пособий и используемого программного обеспечения
Учебная аудитория: специализированная мебель, мультимедиа-проектор, экран настенный с электроприводом, персональный компьютер, ПО: WinPro 8, OfficeSTD 2013 RUS OLP NL Acdmc, LibreOffice 7.1, Mozilla Firefox, СПС «ГАРАНТ-Образование», СПС «Консультант Плюс» для образования.
Учебная аудитория: специализированная мебель, мультимедиа-проектор, экран, ноутбук, ПО: WinPro 8, OfficeSTD 2013 RUS OLP NL Acdmc, LibreOffice 7.1, Mozilla Firefox, СПС «ГАРАНТ-Образование», СПС «Консультант Плюс» для образования.
Помещение для самостоятельной работы с возможностью подключения к сети «Интернет»: Специализированная мебель, компьютеры, доска магнитно-маркерная. ПО: СПС «ГАРАНТ-Образование», СПС"Консультант Плюс" для образования, OfficeSTD 2013 RYUS OLP NL Acdmc, LibreOffice 7.1, Интернет-браузер Mozilla Firefox

19. Оценочные средства для проведения текущей и промежуточной аттестаций

Порядок оценки освоения обучающимися учебного материала определяется содержанием следующих разделов дисциплины:

№ п/п	Наименование раздела дисциплины (модуля)	Компетенция(и)	Индикатор(ы) достижения компетенции	Оценочные средства
1.	Микробная биотехнология	ПК 7, ПК 8	ПК 7.1, ПК 8.1	Комплексная работа № 1, 2
2.	Биотехнологическое производство биологически активных веществ	ПК 7, ПК 8	ПК 7.1, ПК 8.1	Комплексная работа № 1, 2
3.	Клеточная инженерия	ПК 7, ПК 8	ПК 7.1, ПК 8.1	Комплексная работа № 1, 2
4.	Генетическая инженерия	ПК 7, ПК 8	ПК 7.1, ПК 8.1	Комплексная работа № 1, 2
5.	Валидация биотехнологического производства	ПК 8	ПК 8.1	Комплексная работа № 1
Промежуточная аттестация форма контроля - экзамен				Комплексная работа № 3

20 Типовые оценочные средства и методические материалы, определяющие процедуры оценивания

20.1 Текущий контроль успеваемости

Контроль успеваемости по дисциплине осуществляется с помощью следующих оценочных средств:

1. Текущая аттестация

1. Текущая аттестация №1

Аттестация проводится в виде комплексной работы. Комплексная работа проводится на образовательном портале «Электронный университет ВГУ».

Комплексная работа состоит из 40 заданий: 20 тестовых заданий закрытого типа, 18 тестовых заданий открытого типа и одной ситуационной задачи и одного эссе, на решение комплексной работы отводится 60 минут. Вариант комплексной работы формируется случайным образом из банка вопросов.

Пример тестовых заданий закрытого типа:

1. Каким методом определяется активная кислотность жизнеспособных клеток препаратов нормофлоров

- а) потенциометрического титрования
- б) кислотно-основного титрования
- в) прямого титрования
- г) осадительного титрования

Ответ: а

2. Контроль концентрации жизнеспособных клеток осуществляется

- а) окислительно-восстановительным титрованием и подсчетом выросших колоний
- б) колориметрически и подсчетом выросших колоний
- в) кислотно-основным титрованием и подсчетом выросших на питательной среде колоний
- г) осадительным титрованием и подсчетом выросших колоний жизнеспособных клеток

Ответ: а

3. Титруемая кислотность культуральной среды определяется методом

- а) кислотно-основного титрования
- б) окислительно-восстановительного титрования
- в) комплексонометрического титрования
- г) потенциометрического титрования

Ответ: а

Пример тестовых заданий открытого типа:

1. Лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов.

Ответ: биологические лекарственные препараты

2. Биопрепарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения

**Ответ: биоаналоговый лекарственный препарат
биоподобный лекарственный препарат**

3. Для контроля подлинности препаратов белковой природы по относительной молекулярной массе можно применить три метода: электрофорез в полиакриламидном геле, масс-спектрометрия и (назовите третий метод)

Ответ: эксклюзионная хроматография (гель-фильтрация)

Пример ситуационной задачи:

1. Рассчитать объемную скорость элюции при проведении хроматографической очистки на сорбенте CM Sepharose, если известно, что линейная скорость составляет 2 см/ч, диаметр колонны 16 см

Решение:

Объемная скорость элюции равна линейной скорости, умноженной на площадь сечения. $V_{об.} = V_{лин.} \cdot S$

$$S = \pi \cdot r^2 \cdot t; S = 3,14 \cdot 8^2 = 200,96 \text{ см}^2$$

$$V \text{ объемная} = 200,96 \text{ см}^2 \cdot 2 \text{ см/ч} = 402 \text{ см}^3/\text{ч} = 0,4 \text{ л/ч} = 6,6 \text{ мл/мин}$$

Пример эссе:

1. Дайте определение тангенциальной фильтрации. Приведите особенности выбора мембран для выделения и очистки белковых растворов.

Ответ:

Тангенциальная мембранная фильтрация — процесс мембранного разделения, в котором тангенциальная скорость и давление используются для продавливания жидкости через керамическую или органическую мембрану. Молекулы, которые накапливаются в результате фильтрации, определяют границу пропускания мембраны или размер пор, через которые проходит жидкость. Тангенциальную фильтрацию можно использовать как в начале, так и в конце технологической линии. При использовании в начале переработки биомассы ферментативный бульон можно очистить с помощью микрофильтрационных мембран с размером пор в 0,1 мкм. При использовании на более позднем этапе ультрафильтрационные мембраны позволяют очищать и концентрировать ферменты посредством пор с размером от 0,001 до 0,1 мкм. Использование керамических мембран, например, мембран марки Keraser®, является предпочтительным, если устойчивость мембран к воздействию химикатов и высокой температуре являются важными факторами. Геометрия пор керамических мембран определяется вязкостью обрабатываемого вещества.

Отделение и концентрация целевого белка в полученном после предварительной фильтрации растворе требует применения глубинных фильтров с меньшим диаметром пор – мембран (мембрана обычно представляет собой жесткую селективно-проницаемую перегородку, разделяющую массообменный аппарат на две рабочие зоны, в которых поддерживаются различные давления и составы разделяемой смеси). Мембранная фильтрация позволяет эффективно сепарировать мельчайшие частицы. Она представляет собой процесс физического разделения, основой которого является разница в давлении между двумя стенками мембраны. Благодаря этому становится возможным разделять частицы вплоть до молекул с различными размерами и свойствами. По способу реализации разделяют «тупиковую» (1) - поток фильтруемой фракции движется перпендикулярно поверхности мембраны) и «тангенциальную» (2) фильтрацию - тип фильтрации когда фильтруемая жидкость движется вдоль мембраны и поток разделяется на 2, поток пермеата (фильтрата, который проходит через мембрану) и ретентата (концентрата, который не проходит через мембрану). Образец перекачивается перистальтическим насосом через ультрафильтрационную мембрану, а затем возвращается в исходную ёмкость за счёт увеличения давления на выходе из модулей фильтрации. По мере того, как растворитель и макромолекулы разделяются мембраной и поступают в разные приёмные резервуары, концентрация раствора постепенно увеличивается. Для тангенциальной фильтрации в лабораторных объёмах предлагаются как многоразовые модули Vivaflow® 50R и Vivaflow® 200, так и одноразовые модули Vivaflow® 50.

Выделяют четыре общепринятые категории мембран. Они определены на основании размера отделяемого ими из исходной жидкости вещества. Это предоставляет широкие возможности отделения и очистки целевых продуктов биосинтеза (белков) от других компонентов культуральной среды. В порядке увеличения размера пор типы мембран располагаются следующим образом: обратноосмотические, нанофильтрационные, ультрафильтрационные, микрофильтрационные.

При выборе мембраны основными показателями являются: Размер выделяемой молекулы (ММ, Размер), давление при фильтрации, материал фильтра. Фильтр подбирается под каждую конкретную задачу. В процессе выделения белковых молекул может быть использовано несколько фильтров.

Полный перечень вопросов комплексной работы находится в курсе «Биотехнология» <https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822> (раздел тренировочная

комплексная работа для текущей аттестации №1) на образовательном портале «Электронный университет ВГУ»

Вопросы для подготовки к ТА 1

Продуценты лекарственных и биологически активных веществ.

Методы хранения продуцентов

Методы культивирования продуцентов биологически активных веществ.

Периодическое культивирование продуцентов. Фазы развития культуры при периодическом культивировании.

Принцип действия и конструкция биореактора

Питательные среды, используемые для культивирования продуцентов.

Выделение, очистка и сушка биологически активных веществ, получаемых методами биотехнологии.

Биотехнологическое получение антибиотиков. Контроль качества.

Биотехнологическое производство витамина В 12. Контроль качества.

Биотехнологическое производство витамина В 2. Контроль качества.

Биотехнологическое производство витамина РР и β-каротина. Контроль качества.

Биотехнологическое получение аминокислот, применяемых в качестве самостоятельных лекарственных средств. Контроль качества.

Биотехнологическое получение белковых препаратов. Контроль качества.

Биотехнологическое получение аскорбиновой кислоты. Контроль качества.

Биотехнологическое получение витаминов группы D. Контроль качества.

Биотехнологическое получение органических кислот. Контроль качества.

Критерии оценивания:

1) Тестовые задания закрытого типа:

- 1 балл – указан верный ответ;
- 0 баллов – указан неверный ответ, в том числе частично.

2) Тестовые задания открытого типа:

- 2 балла – указан верный ответ;
- 0 баллов – указан неверный ответ, в том числе частично.

3) Ситуационные задачи:

• 10 баллов – задача решена верно (получен правильный ответ, обоснован (аргументирован) ход решения);

• 5 балла – решение задачи содержит незначительные ошибки, но приведен правильный ход рассуждений;

• 0 баллов – задача не решена или решение неверно (ход решения ошибочен или содержит грубые ошибки, значительно влияющие на дальнейшее изучение задачи).

4) Эссе:

• 10 баллов – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также не менее 6 нижеуказанным показателям;

• 8 баллов – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также не менее 5 нижеуказанным показателям, частично не менее 4 показателям;

• 6 баллов – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также частично не менее 5 показателям;

• 4 балла – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также частично не менее 4 показателям;

• 0 баллов – содержание эссе не соответствует заявленной теме или более чем 3 показателям.

Показатели оценивания:

- полнота раскрытия темы;

- аргументированность ответа;

- четкость, логичность, смысловое единство изложения;

- обоснованность применяемых технологий;

- грамотность изложения:
- адекватность применения технологий и методов для биотехнологических препаратов.

Все полученные в ходе выполнения работы баллы суммируются и переводятся в итоговую оценку согласно следующей шкале:

Суммарный балл	Оценка за текущую аттестацию
68-76 баллов	5 (отлично)
61-67 баллов	4 (хорошо)
53-61 баллов	3 (удовлетворительно)
52 балл и менее	2 (неудовлетворительно)

2. Текущая аттестация №2

Аттестация проводится в виде комплексной работы. Комплексная работа проводится на образовательном портале «Электронный университет ВГУ».

Комплексная работа состоит из 40 заданий: 20 тестовых заданий закрытого типа, 19 тестовых заданий открытого типа и одного эссе, на решение комплексной работы отводится 60 минут. Вариант комплексной работы формируется случайным образом из банка вопросов.

Пример тестовых заданий закрытого типа:

1. Валидация асептических процессов проводится :
 - а. Для продукции, стерилизуемой терминально
 - б. Путем имитации наполнения питательными средами
 - в. Только для действующих производств
 - г. Только после решения государственного инспектора

Ответ: б

2. Вакцинами называются:

- а) препараты, которые используются для создания приобретенного искусственного активного иммунитета;
- б) препараты, которые содержат антитела против антигенов возбудителя;
- в) препараты, которые содержат убитых возбудителей.

Ответ: а

3. По способу приготовления вакцины классифицируют на следующие группы:

- а) живые;
- б) моновакцины;
- в) поливакцины;

Пример тестовых заданий открытого типа:

1. Документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что методика, процесс, оборудование, материал, операция или система, соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости –это:

Ответ: Валидация

2. Назовите метод иммуноферментного анализа основанный на иммобилизации первичных антител на твердой фазе с их последующей блокировкой. Дальнейшим добавлением исследуемого вещества, содержащее антиген, и инкубацией. После инкубации комплекс антиген–антитело отмывают от несвязавшегося антигена и добавляют вторичные антитела, меченные ферментом, и проводят детекцию.

Ответ: «Сэндвич» метод.

3. Водно-солевые экстракты белково-полисахаридных комплексов, выделенных из широкого круга веществ, которые являются веществами, вызывающими или провоцирующими аллергические заболевания. Это....

Ответ: Аллергены

Пример эссе:

Особенности проведения стабильности биотехнологических препаратов

Ответ:

Наиболее важными показателями при определении стабильности биотехнологических препаратов являются чистота, активность, срок годности и условия хранения, а также органолептические свойства препарата.

Ввиду влияния различных биохимических реакций определить абсолютную чистоту биотехнологического препарата крайне сложно. По этой причине чистоту биотехнологического препарата необходимо оценивать при помощи более чем одного метода, а получаемое значение чистоты будет зависеть от использованного метода.

Для проведения исследований стабильности испытания на чистоту должны быть направлены на обнаружение продуктов деградации. Использование релевантных физико-химических, биохимических и иммунохимических аналитических методологий должно позволить всесторонне охарактеризовать лекарственное вещество и лекарственный препарат и правильно обнаружить деградационные изменения, которые могут быть обусловлены дезамидированием, окислением, сульфоксилированием, агрегацией или фрагментацией во время хранения.

Если во время долгосрочных, ускоренных и стресс-исследований стабильности обнаруживаются существенные качественные или количественные изменения, свидетельствующие об образовании продукта деградации, необходимо рассмотреть потенциальные опасности и необходимость установления характеристик и количественного определения продуктов деградации в рамках программы долгосрочной стабильности. Необходимо предложить и обосновать допустимые пределы, принимая во внимание содержания, наблюдавшиеся в материале, использованном в доклинических и клинических исследованиях.

Активность — это определенная способность или свойство препарата достигать своего планируемого действия. В целом активности биотехнологических препаратов, испытанные разными лабораториями, могут быть сопоставлены, только если выражены по отношению к таковой соответствующего референтного материала. С этой целью в анализ необходимо включить референтный материал, калибруемый по соответствующему национальному или международному референтному материалу. Исследования активности необходимо проводить через соответствующие интервалы, определенные в протоколе стабильности, а результаты репортировать в единицах биологической активности, калиброванных стандарту. Если национальные или международные референтные стандарты отсутствуют, результаты анализа можно репортировать в самостоятельно разработанных единицах с использованием охарактеризованного референтного материала.

Поскольку большинство готовых биотехнологических препаратов нуждаются в строго заданных температурах хранения, условия хранения в исследованиях стабильности в реальном времени / при реальной температуре могут быть ограничены предлагаемой температурой хранения.

Как отмечено ранее, дата истечения срока годности должна основываться на данных в реальном времени / при реальной температуре. Помимо этого рекомендуется проводить исследования в ускоренных и стресс-условиях. Исследования в ускоренных условиях могут позволить получить полезные вспомогательные данные для установления даты истечения срока годности, сведения о стабильности препарата для будущей разработки препарата, содействовать валидации аналитических методов для программы стабильности или получения данных, которые могут помочь выявить профиль деградации лекарственного вещества или лекарственного препарата. Исследования в стресс-условиях могут быть полезны для определения того, являются ли случайные экспозиции условиям, отличным от предлагаемых (например, во время транспортировки), пагубными для препарата, а также для оценки, какие специфические испытываемые параметры могут быть наилучшими индикаторами стабильности препарата. Исследования экспозиции лекарственного

вещества или лекарственного препарата экстремальным условиям могут помочь обнаружить закономерности деградации, что особенно важно для биотехнологических лекарственных препаратов.

Сроки годности биотехнологических препаратов может варьировать от нескольких дней до нескольких лет, однако, за редким исключением, это значение будет находиться в диапазоне от 0,5 до 5 лет. Следовательно, указания основаны на ожидаемых сроках годности в этом диапазоне. Это учитывает тот факт, что деградация биотехнологических/биологических препаратов может не определяться одними и теми же факторами в разные интервалы периода долгосрочного хранения. Если предлагаются сроки годности в 1 год или меньше, исследования стабильности в реальном времени необходимо проводить ежемесячно в первые 3 месяца и далее через 3-месячные интервалы. В случае препаратов с предлагаемым сроком годности более 1 года, исследования необходимо проводить каждые 3 месяца в течение первого года хранения, каждые 6 — в течение второго и далее — ежегодно.

В случае, если есть данные, свидетельствующие, что стабильность препарата не нарушается, рекомендуется предоставить протокол, обосновывающий исключение определенных интервалов испытаний (например, 9-месячных испытаний) в рамках пострегистрационных/постлицензионных долгосрочных исследований.

Для большинства биотехнологических/биологических лекарственных веществ и лекарственных препаратов рекомендуются строго заданные температуры хранения. Необходимо дать специфичные рекомендации, особенно в случае лекарственных веществ и лекарственных препаратов, не выдерживающих замораживания. Указанные условия и, если оправданно, рекомендации по защите от света и (или) влажности, должны находиться на контейнерах, упаковках и (или) в листках-вкладышах. Подобная информация о препарате должна соответствовать релевантным национальным/региональным требованиям.

Существует ряд характеристик препарата, которые необходимо контролировать независимо от вида полученной субстанции. К ним относятся внешний вид препарата, видимые включения в растворах, рН и уровень влажности порошков и лиофилизированных препаратов. Эти признаки необходимо контролировать как минимум 2 раза - в начале и конце предлагаемого срока годности. Если во время предварительных исследований стабильности имеется любой признак того, что реакция или деградация вспомогательных веществ негативно влияет на качество лекарственного препарата, необходимо будет провести дополнительный анализ совместимости а описанные выше характеристики отслеживать на протяжении всей программы стабильности.

В связи с особенностями структуры и получения, биотехнологические лекарственные препараты имеют ряд характеристик, на которые необходимо обратить внимание при проведении стабильности. Так как даже в рамках группы биотехнологических препаратов каждая отдельная субстанция имеет свои собственные характеристики, необходимо разрабатывать специальную методику определения стабильности для каждой субстанции. Несмотря на все описанные выше особенности, применение всех описанных особенностей делает возможным производство и использование перспективных биотехнологических препаратов.

Полный перечень вопросов комплексной работы находится в курсе «Биотехнология» <https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822> (раздел тренировочная комплексная работа для текущей аттестации №2) на образовательном портале «Электронный университет ВГУ»

Вопросы для подготовки к ТА 2

Ферменты, применяемые в генетической инженерии

Методы генной инженерии

Основные требования, предъявляемые к векторам

Биотехнологическое производство лекарственной продукции на основе рекомбинантных ДНК

- Культура каллусных тканей
- Клональное микроразмножение растений
- Преимущества и недостатки клонального микроразмножения растений.
- Методы культивирования протопластов.
- Перспективы получения лекарственных средств на основе клеток растений
- Биотрансформация. Возможности применения биотрансформации при получении лекарственных субстанций.
- Получение моноклональных антител
- Метод иммуно-ферментного анализа. Основные модификации метода иммуно-ферментного анализа.
- Технологические принципы получения диагностических препаратов
- Биотехнологическое получение бактериофагов. Контроль качества.
- Особенности промышленного производства вакцин и анатоксинов. Контроль качества.
- Биотехнологическое производство инсулина. Контроль качества.
- Биотехнологическое производство стероидных гормонов. Контроль качества.
- Биотехнологическое получение пробиотиков. Контроль качества.
- Валидация биотехнологического производства.

Критерии оценивания:

1) Тестовые задания закрытого типа:

- 1 балл – указан верный ответ;
- 0 баллов – указан неверный ответ, в том числе частично.

2) Тестовые задания открытого типа:

- 2 балла – указан верный ответ;
- 0 баллов – указан неверный ответ, в том числе частично.

3) Эссе:

- 10 баллов – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также не менее 6 нижеуказанным показателям;
- 8 баллов – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также не менее 5 нижеуказанным показателям, частично не менее 4 показателям;
- 6 баллов – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также частично не менее 5 показателям;
- 4 балла – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также частично не менее 4 показателям;
- 0 баллов – содержание эссе не соответствует заявленной теме или более чем 3 показателям.

Показатели оценивания:

- полнота раскрытия темы;
- аргументированность ответа;

Показатели оценивания:

- полнота раскрытия темы;
- аргументированность ответа;
- четкость, логичность, смысловое единство изложения;
- обоснованность применяемых технологий;
- грамотность изложения;
- адекватность применения технологий и методов для биотехнологических препаратов.

Все полученные в ходе выполнения работы баллы суммируются и переводятся в итоговую оценку согласно следующей шкале:

Суммарный балл	Оценка за текущую аттестацию
----------------	------------------------------

61-68 баллов	5 (отлично)
54-60 баллов	4 (хорошо)
47-53 баллов	3 (удовлетворительно)
46 баллов и менее	2 (неудовлетворительно)

3. Ответ на практическом занятии.

На каждом практическом занятии проводится устный опрос по заданной теме. Ответ оценивается в баллах.

Критерии оценивания

- 5 баллов – содержание ответа соответствует вопросу, а также не менее 6 нижеуказанным показателям;
- 4 баллов – содержание ответа соответствует вопросу, а также не менее 5 нижеуказанным показателям, частично не менее 4 показателям;
- 3 баллов – содержание ответа соответствует вопросу, а также частично не менее 5 показателям;
- 2 балла – содержание ответа соответствует вопросу, а также частично не менее 4 показателям;
- 0 баллов – содержание ответа не соответствует заявленной теме или более чем 3 показателям.

Показатели оценивания:

- полнота раскрытия вопроса;
- аргументированность ответа;
- четкость, логичность, смысловое единство изложения;
- обоснованность применяемых технологий;
- грамотность изложения;
- адекватность применения технологий и методов для биотехнологических препаратов.

4. Ответ на практическом занятии-конференции

Перечень тем для практического занятия-конференции находится в курсе «Биотехнология» <https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822> на образовательном портале «Электронный университет ВГУ»

Каждый студент готовит небольшое сообщение (5-7 минут) по теме занятия-конференции, при необходимости сообщение может сопровождаться показом презентации.

Критерии оценивания:

- 5 баллов – содержание доклада соответствует заявленной теме, а также не менее 6 нижеуказанным показателям;
- 4 баллов – содержание доклада соответствует заявленной теме, а также не менее 5 нижеуказанным показателям, частично не менее 4 показателям;
- 3 баллов – содержание доклада соответствует заявленной теме, а также частично не менее 5 показателям;
- 2 балла – содержание доклада соответствует заявленной теме, а также частично не менее 4 показателям;
- 0 баллов – содержание доклада не соответствует заявленной теме или более чем 3 показателям.

Показатели оценивания:

- полнота раскрытия темы;
- аргументированность ответов на вопросы;
- четкость, логичность, смысловое единство изложения;
- грамотность изложения;
- соответствие современному состоянию развития науки;
- корректное и профессиональное изложение специальной информации с учетом принятой терминологии;

20.2 Промежуточная аттестация

Оценивание промежуточной аттестации осуществляется в соответствии с Положением об оценке промежуточной аттестации обучающихся фармацевтического факультета по результатам текущего контроля успеваемости. При этом, оценка по критерию «практическое занятие» определяется по среднему арифметическому, рассчитанному из оценок за все практических занятия дисциплины. При неудовлетворительной работе на занятии итоговая оценка за занятие - «неудовлетворительно». При пропуске занятия итоговая оценка за занятие принимается за 0 и учитывается в текущий рейтинг. Повышение оценки за текущую успеваемость возможно в рамках индивидуальных занятий согласно графику, утвержденному на кафедре.

Аттестация проводится в виде комплексной работы. Комплексная работа проводится на образовательном портале «Электронный университет ВГУ».

Комплексная работа состоит из 40 заданий: 20 тестовых заданий закрытого типа, 18 тестовых заданий открытого типа и одной ситуационной задачи и одного эссе, на решение комплексной работы отводится 60 минут. Вариант комплексной работы формируется случайным образом из банка вопросов.

Пример тестовых заданий закрытого типа:

1. К иммунобиологическим препаратам не относят:

- а) вакцины
- б) анатоксины
- в) сыворотки

г) ферменты

2. К лечебно-профилактическим препаратам относят:

- а) ферменты
- б) антибиотики

в) бактериофаги

г) гормоны

3. Иммуноферментный анализ представляет собой:

а) высокочувствительный метод диагностики инфекционных заболеваний, основанный на выявлении антигенов с помощью соответствующих им антител, конъюгированных с ферментом

б) высокочувствительный метод диагностики инфекционных заболеваний, основанный на выявлении антигенов с помощью соответствующих им антител, конъюгированных с флюорохромом;

в) количественное определение антигенов или антител, меченных радионуклеидом.

4. В состав живых вакцин входят следующие компоненты:

а) аттенуированные штаммы возбудителя;

б) инактивированные культуры возбудителей;

в) химические компоненты возбудителей;

г) анатоксины возбудителей

5. Сыворотки представляют собой:

а) иммунобиологические препараты для создания активной специфической невосприимчивости макроорганизма.

б) иммунобиологические препараты для создания пассивной специфической невосприимчивости макроорганизма

в) иммунобиологические препараты для создания неспецифической невосприимчивости макроорганизма

6. Рекомбинантные вакцины представляют собой:

а) препараты, которые содержат полный набор Ag убитых микроорганизмов.

б) препараты, которые состоят из отдельных главных Ag, способных вызвать развитие протективного иммунного ответа

в) препараты, содержащие токсины, лишенные токсических свойств, но сохранившие иммуногенность

г) **препараты, сочетающие антигенные свойства одного возбудителя, но сорбированные на другом носителе.**

7. Лекарственным препаратом, фармацевтическая субстанция которого является рекомбинантной нуклеиновой кислотой, позволяющей осуществлять изменение генетической последовательности, называется

а) **генотерапевтический лекарственный препарат**

б) биоаналоговый лекарственный препарат

в) взаимозаменяемый лекарственный препарат

г) воспроизведенный лекарственный препарат

8. В состав вакцины как иммуобиотехнологического препарата обязательно входит

а) **действующий компонент (антиген)**

б) консервант

в) стабилизатор

г) адъювант

9. Гормон поджелудочной железы, получаемый методами биотехнологии:

а) **инсулин**

б) соматостатин

в) кальцитонин

г) соматотропин

10. Контроль качества фармацевтических субстанций по определению молекулярной массы на основе рекомбинантных белков осуществляется с помощью методов

а) **гельфильтрации, ультрацентрифугирования, электрофореза и масспектрометрии**

б) масспектрометрии, ультрацентрифугирования и высокоэффективной газожидкостной хроматографии

в) электрофореза, ультрацентрифугирования, спектрофотометрии

г) ультрацентрифугирования, молекулярных сит, спектрофотометрии, высокоэффективной газожидкостной хроматографии

11. Валидация асептических процессов проводится :

а) Для продукции, стерилизуемой терминально

б) **Путем имитации наполнения питательными средами**

в) Только для действующих производств

г) Только после решения государственного инспектора

12. Валидация процесса:

а) Проводится только после окончания этапа квалификации эксплуатации

б) Проводится на 3 последовательных сериях продукта

в) Требуется мультидисциплинарного подхода

г) **Все ответы верны**

13. Повторная валидация процесса необходима при замене:

1. Кривошипного таблет-пресса на роторный

2. Сушильного шкафа на сушку в псевдооживленном слое

3. Смесителя Vector на смеситель фирма Clatt с аналогичными характеристиками

4. Оператора

а) **Верны ответы 1,2**

б) Верны ответы 2,3

в) Верны ответы 3,4

г) Верны ответы 1,4

д) Все ответы верны

14. Задача квалификации монтажа – проверка:

а) Правильность конструкции/установки

б) Правильность дизайна

в) Правильность функционирования

г) Качества генерируемой продукции

15. Квалификация проектной документации не обязательна для:

а) Зданий и помещений

б) Инженерных систем

в) Общих вспомогательных систем

г) Технологического и лабораторного оборудования

16. При квалификации проектной документации:

а) Проверяют соответствие проекта правилам GMP

б) Проверяют соответствие потребительской спецификации

в) Проверяют соответствие требованиям ГОСТ и СНиП, СП и другим нормативам

г) Все ответы верны

д) Все ответы не верны

17. В контексте деятельности по валидации термин «Квалификация»:

а) Обозначает работы по подтверждению компетенции персонала.

б) Является универсальным термином и заменяет термин «валидация»

в) Предварительный этап валидации, на котором подтверждается, что оборудование установлено и функционирует в соответствии с заданными требованиями

г) Обозначает всю деятельность по дизайну и разработке, необходимую для регистрации лекарственных средств.

18. Валидационный протокол:

а) Это документ, описывающий деятельность, которая должна быть выполнена при валидации, включая критерии приемлимости для одобрения производственного процесса для серийного производства

б) Это философия по достижению уверенности в обеспечении выпуска однородных серий продукции, соответствующих установленным требованиям

в) Необходим только для валидации производства стерильной продукции и воды для инъекций вследствие высокого риска возникновения отклонений

г) Отчет о работах по валидации

19. Повторная валидация должна проводиться при:

а) Изменении сырья или упаковочных материалов

б) Изменениях в технологическом процессе, например, времени смешения, температуры сушки или времени охлаждения

в) Замене технологического оборудования, например, замене ленточного смесителя на конический

г) Все вышеперечисленные ответы

20. План валидации

а) Содержит политику предприятия в отношении проведения валидации

б) Описывает требования валидации для фармацевтического производства, которая проводится с целью обеспечения стабильного выпуска продукции, отвечающей установленным требованиям

в) Содержит описание ответственности за проведение работ по валидации, включая указание подрядных организаций

г) Все вышеперечисленное

21. Для группирования продуктов при валидации процедуры очистки учитываются:

1. Сходство состава

2. Объем серии

3. Сложность оборудования

4. Квалификация персонала

а) Верны ответы 1,2

б) Верны ответы 2,3

в) Верны ответы 3,4

г) Верны ответы 1,4

д) Все ответы верны

22. Критерии приемлемости результатов валидации процедуры очистки:

1. Уровень контаминирующего вещества - не более 1/1000 терапевтической дозы предыдущего препарата

2. Отсутствие видимых загрязнений

3. Определяются государственным инспектором

4. Удовлетворительные результаты должны быть получены не менее 2 раз

а) Верны ответы 1,2

б) Верны ответы 2,3

в) Верны ответы 3,4

г) Верны ответы 1,4

д) Все ответы верны

23. Цель валидации процедуры очистки:

а) Получить документальные доказательства адекватности процедуры по предотвращению перекрестной контаминации

б) Проверить эффективность моющих средств

в) Проверить с помощью аналитических методов чистоту оборудования и помещений

г) Внести изменения в действующую процедуру очистки

24. На фармацевтическом предприятии проводится валидация процедур очистки:

а) Технологического оборудования

б) Производственных помещений

в) Передаточных сосудов

г) Инженерных систем

д) Всего вышеперечисленного

25. Валидация аналитических методик не обязательна:

а) При внедрении новых фармакопейных методов

б) При изменении действующих методик

в) После ремонта лабораторного оборудования

г) При использовании нового лабораторного оборудования

26. Цель квалификации монтажа:

а) Проверить, что приобретенное оборудование соответствует спецификации и что вся необходимая документация имеется

б) Подтвердить, что приобретенное оборудование соответствует потребностям покупателя и что руководство по эксплуатации на русском языке имеется

в) Подтвердить, что приобретенное оборудование установлено надлежащим образом и что имеется вся необходимая документация

г) Подтвердить, что приобретенное оборудование оплачено и что вся необходимая документация заказана.

27. Валидации подлежат:

а) Оборудование, не влияющее на качество полупродукта и/или готового продукта

б) Инженерные системы, непосредственно не влияющие на качество продукта, но обеспечивающие устойчивость процесса производства

в) Общие конструктивные элементы зданий и помещений

г) Вспомогательные компьютерные системы, непосредственные не связанные с процессом производства

д) «Чистые» помещения и зоны

28. Выберите объекты, подлежащие квалификации:

- а) Технологические процессы
- б) Аналитические методы
- в) Процессы очистки
- г) **Технологическое и лабораторное оборудование**

29. Выберите объекты, подлежащие квалификации:

1. Инженерные системы, непосредственно влияющие на качество полупродукта и готового продукта
2. «Чистые» помещения и зоны, «холодные» комнаты
3. Процессы санитарной обработки помещений
4. Компьютерные системы, связанные с процессом и контролем производства

а) **Верны ответы 1,2**

б) Верны ответы 2,3

в) Верны ответы 3,4

г) Верны ответы 1,4

д) Все ответы верны

30. Этапы валидации процедуры санитарной обработки включают:

1. Валидация эффективности санитарной обработки
2. Валидация каждого процесса с оформлением валидационного протокола
3. Квалификация помещений в оснащённом состоянии
4. Квалификация помещений в функционирующем состоянии

а) **Верны ответы 1,2**

б) Верны ответы 2,3

в) Верны ответы 3,4

г) Верны ответы 1,4

д) Все ответы верны

Пример тестовых заданий открытого типа:

1. Общее понятие, используемое для обозначения исходных материалов, реактивов и растворителей, предназначенных для производства промежуточной продукции или фармацевтической субстанции – это:

Ответ: Исходное сырьё

2. Продолжить определение.

Документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что методика, процесс, оборудование, материал, операция или система, соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости – это:

Ответ: Валидация

3. Лекарственный препарат, который прошел все стадии технологического процесса, включая окончательную упаковку – это :

Ответ: Готовая продукция (готовый продукт)

4. Общее понятие, используемое для обозначения исходных материалов, реактивов и растворителей, предназначенных для производства промежуточной продукции или фармацевтической субстанции – это:

Ответ: Исходное сырьё

5. Действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам – это:

Ответ: Квалификация

6. Белки группы цитокинов, вырабатываемые в ответ на вирусные инфекции и на разных этапах подавляющие размножение вирусов называются

Ответ: Интерфероны

7. Назовите метод иммуноферментного анализа основанный на иммобилизации первичных антител на твердой фазе с их последующей блокировкой. Дальнейшим

добавлением исследуемого вещества, содержащее антиген, и инкубацией. После инкубации комплекс антиген–антитело отмывают от несвязавшегося антигена и добавляют вторичные антитела, меченные ферментом, и проводят детекцию.

Ответ: «Сэндвич» метод.

8. Водно-солевые экстракты белково-полисахаридных комплексов, выделенных из широкого круга веществ, которые являются веществами, вызывающими или провоцирующими аллергические заболевания. Это....

Ответ: Аллергены

9. Аллергены, обработанные химическими веществами (например, формальдегидом или цианатом калия), называют.....

Ответ: Аллергоиды

10. Иммунобиологические лекарственные препараты, которые содержат живые или инактивированные апатогенные микроорганизмы, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий, а также продукты их жизнедеятельности или факторы роста для микробов нормофлоры и их рациональные комбинации друг с другом. Это

Ответ: Пробиотики

11. Лекарственные средства, содержащие комплексы поликлональных вирулентных вирусов бактерий, которые вызывают гибель соответствующих им видов бактерий за счет внутриклеточного размножения и разрушения бактериальной клетки, сопровождающегося выходом зрелых фаговых частиц, способных к заражению новых бактериальных клеток

Ответ: Бактериофаги

12. Полностью обезвреженные бактериальные экзотоксины, обладающие высокой иммуногенностью

Ответ: Анатоксины

13. Лекарственные препараты биологического происхождения, предназначенные для иммунологической диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний

Ответ: Иммунобиологические лекарственные препараты

14. Какой показатель качества иммунобиологических лекарственных препаратов определяют с помощью методов количественного определения содержания антигена или другого активного компонента

Ответ: Специфическая активность

15. Вакцины, изготовленные из утративших вирулентность патогенных штаммов, сохранивших иммуногенную активность путем многочисленных пассажей вирусов на биологических системах (эмбрионах птиц или культурах клеток, на животных или птицах) и/или путем воздействия на вирусы в процессе их культивирования в лабораторных условиях под воздействием физических или химических факторов называются.

Ответ: Атенуированные вакцины

16. Вакцины, изготовленные из штаммов непатогенных микроорганизмов, имеющих родственные антигены с антигенами патогенных микроорганизмов.

Ответ: Дивергентные вакцины

17. Вакцины, созданные на основе использования непатогенных микроорганизмов со встроенными в них генами специфических антигенов патогенных микроорганизмов.

Ответ: Рекомбинантные вакцины

Векторные вакцины

18. Иммуноглобулины или фрагменты иммуноглобулинов, характеризующиеся строгой антигенной специфичностью и продуцируемые одним клоном клеток

Ответ: Моноклональные антитела

19. Профиль пептидов, получаемый после специфического гидролиза белковых молекул это –

Ответ: Пептидное картирование

Пример ситуационной задачи:

1. Рассчитать объемную скорость элюции при проведении хроматографической очистки на сорбенте CM Sepharose, если известно, что линейная скорость составляет 2 см/ч, объем сорбента 6 литров, диаметр колонны 16 см, высота слоя сорбента 55 см

Ответ:

Объемная скорость элюции равна линейной скорости, умноженной на площадь сечения. $V_{об.} = V_{лин.} \cdot S$

$$S = \pi \cdot r^2 \cdot t; S = 3,14 \cdot 8^2 = 200,96 \text{ см}^2$$

$$V_{объемная} = 200,96 \text{ см}^2 \cdot 2 \text{ см/ч} = 402 \text{ см}^3/\text{ч} = 0,4 \text{ л/ч} = 6,6 \text{ мл/мин}$$

$$\text{Объем сорбента, исходя из размера колонки} = 200,96 \text{ см}^2 \cdot 55 \text{ см} = 11052,8 \text{ см}^3 = 11,05 \text{ л}$$

3. Рассчитать объем буферного раствора необходимого для разбавления белкового раствора до концентрации 0,56 мг/мл.

Условие: В процессе проведения технологического процесса было получено 5 емкостей с белковым раствором (фракций). Объем раствора в каждой из фракций составил 1045 мл. После объединения всех фракций оптическая плотность (D280/D260) составила 1,675/1,275. Для расчета: коэффициент экстинкции = 0,836,

длина светового пути — 1 см.

Ответ:

Так как в условии указан коэффициент экстинкции, можно рассчитать концентрацию

белка в исходном растворе через оптическую плотность $D_{280} = 1,675$

$$C = D_{280} / \epsilon \cdot l = 1,675 / 0,836 \cdot 1 = 2,00 \text{ мг/мл}$$

$$V_{исходного \text{ р-ра}} = 1045 \text{ мл} \cdot 5 = 5225 \text{ мл}$$

$$C_{требуемая} = 0,56 \text{ мг/мл}$$

$$V_{\text{р-ра после разбавления}} = (V_{исх.} \cdot C_{исх.}) / C_{\text{треб.}} = 5225 \text{ мл} \cdot 2,00 \text{ мг/мл} / 0,56 \text{ мг/мл} = 18660,7 \text{ мл}$$

$$V_{\text{буфера для разбавления}} = 18660,7 \text{ мл} - 5225 \text{ мл} = 13435,7 \text{ мл} = 13,44 \text{ л}$$

Вариант решения без учета коэффициента экстинкции (по формуле Калькара):

(вместо формулы можно использовать специальную номограмму)

$$C = D_{280} \cdot 1,55 - D_{260} \cdot 0,76 = 1,675 \cdot 1,55 - 1,275 \cdot 0,76 = 1,63 \text{ мг/мл}$$

$$V_{исходного \text{ р-ра}} = 1045 \text{ мл} \cdot 5 = 5225 \text{ мл}$$

$$C_{требуемая} = 0,56 \text{ мг/мл}$$

$$V_{\text{р-ра после разбавления}} = (V_{исх.} \cdot C_{исх.}) / C_{\text{треб.}} = 5225 \text{ мл} \cdot 1,63 \text{ мг/мл} / 0,56 \text{ мг/мл} = 15208,5 \text{ мл}$$

$$V_{\text{буфера для разбавления}} = 15208,5 \text{ мл} - 5225 \text{ мл} = 9983,5 \text{ мл} = 9,984 \text{ л}$$

Пример эссе:

1. Укажите показатели, которые являются наиболее важными при проверке стабильности биотехнологических препаратов

Ответ:

Наиболее важными показателями при определении стабильности биотехнологических препаратов являются чистота, активность, срок годности и условия хранения, а также органолептические свойства препарата.

Ввиду влияния различных биохимических реакций определить абсолютную чистоту биотехнологического препарата крайне сложно. По этой причине чистоту биотехнологического препарата необходимо оценивать при помощи более чем одного метода, а получаемое значение чистоты будет зависеть от использованного метода.

Для проведения исследований стабильности испытания на чистоту должны быть направлены на обнаружение продуктов деградации. Использование релевантных физико-химических, биохимических и иммунохимических аналитических методологий должно позволить всесторонне охарактеризовать лекарственное вещество и

лекарственный препарат и правильно обнаружить деградационные изменения, которые могут быть обусловлены дезамидированием, окислением, сульфоксилированием, агрегацией или фрагментацией во время хранения.

Если во время долгосрочных, ускоренных и стресс-исследований стабильности обнаруживаются существенные качественные или количественные изменения, свидетельствующие об образовании продукта деградации, необходимо рассмотреть потенциальные опасности и необходимость установления характеристик и количественного определения продуктов деградации в рамках программы долгосрочной стабильности. Необходимо предложить и обосновать допустимые пределы, принимая во внимание содержания, наблюдавшиеся в материале, использованном в доклинических и клинических исследованиях.

Активность — это определенная способность или свойство препарата достигать своего планируемого действия. В целом активности биотехнологических препаратов, испытанные разными лабораториями, могут быть сопоставлены, только если выражены по отношению к таковой соответствующего референтного материала. С этой целью в анализ необходимо включить референтный материал, калибруемый по соответствующему национальному или международному референтному материалу. Исследования активности необходимо проводить через соответствующие интервалы, определенные в протоколе стабильности, а результаты репортировать в единицах биологической активности, калиброванных стандарту. Если национальные или международные референтные стандарты отсутствуют, результаты анализа можно репортировать в самостоятельно разработанных единицах с использованием охарактеризованного референтного материала.

Поскольку большинство готовых биотехнологических препаратов нуждаются в строго заданных температурах хранения, условия хранения в исследованиях стабильности в реальном времени / при реальной температуре могут быть ограничены предлагаемой температурой хранения.

Как отмечено ранее, дата истечения срока годности должна основываться на данных в реальном времени / при реальной температуре. Помимо этого рекомендуется проводить исследования в ускоренных и стресс-условиях. Исследования в ускоренных условиях могут позволить получить полезные вспомогательные данные для установления даты истечения срока годности, сведения о стабильности препарата для будущей разработки препарата, содействовать валидации аналитических методов для программы стабильности или получения данных, которые могут помочь выявить профиль деградации лекарственного вещества или лекарственного препарата. Исследования в стресс-условиях могут быть полезны для определения того, являются ли случайные экспозиции условиям, отличным от предлагаемых (например, во время транспортировки), пагубными для препарата, а также для оценки, какие специфичные испытываемые параметры могут быть наилучшими индикаторами стабильности препарата. Исследования экспозиции лекарственного вещества или лекарственного препарата экстремальным условиям могут помочь обнаружить закономерности деградации, что особенно важно для биотехнологических лекарственных препаратов.

Сроки годности биотехнологических препаратов может варьировать от нескольких дней до нескольких лет, однако, за редким исключением, это значение будет находиться в диапазоне от 0,5 до 5 лет. Следовательно, указания основаны на ожидаемых сроках годности в этом диапазоне. Это учитывает тот факт, что деградация биотехнологических/биологических препаратов может не определяться одними и теми же факторами в разные интервалы периода долгосрочного хранения. Если предлагаются сроки годности в 1 год или меньше, исследования стабильности в реальном времени необходимо проводить ежемесячно в первые 3 месяца и далее через 3-месячные интервалы. В случае препаратов с предлагаемым сроком годности

более 1 года, исследования необходимо проводить каждые 3 месяца в течение первого года хранения, каждые 6 — в течение второго и далее — ежегодно.

В случае, если есть данные, свидетельствующие, что стабильность препарата не нарушается, рекомендуется предоставить протокол, обосновывающий исключение определенных интервалов испытаний (например, 9-месячных испытаний) в рамках пострегистрационных/постлицензионных долгосрочных исследований.

Для большинства биотехнологических/биологических лекарственных веществ и лекарственных препаратов рекомендуются строго заданные температуры хранения. Необходимо дать специфичные рекомендации, особенно в случае лекарственных веществ и лекарственных препаратов, не выдерживающих замораживания. Указанные условия и, если оправданно, рекомендации по защите от света и (или) влажности, должны находиться на контейнерах, упаковках и (или) в листках-вкладышах. Подобная информация о препарате должна соответствовать релевантным национальным/региональным требованиям.

Существует ряд характеристик препарата, которые необходимо контролировать независимо от вида полученной субстанции. К ним относятся внешний вид препарата, видимые включения в растворах, pH и уровень влажности порошков и лиофилизированных препаратов. Эти признаки необходимо контролировать как минимум 2 раза - в начале и конце предлагаемого срока годности. Если во время предварительных исследований стабильности имеется любой признак того, что реакция или деградация вспомогательных веществ негативно влияет на качество лекарственного препарата, необходимо будет провести дополнительный анализ совместимости а описанные выше характеристики отслеживать на протяжении всей программы стабильности.

В связи с особенностями структуры и получения, биотехнологические лекарственные препараты имеют ряд характеристик, на которые необходимо обратить внимание при проведении стабильности. Так как даже в рамках группы биотехнологических препаратов каждая отдельная субстанция имеет свои собственные характеристики, необходимо разрабатывать специальную методику определения стабильности для каждой субстанции. Несмотря на все описанные выше особенности, применение всех описанных особенностей делает возможным производство и использование перспективных биотехнологических препаратов.

2. Рассчитать объемную скорость элюции при проведении хроматографической очистки на сорбенте CM Sepharose, если известно, что линейная скорость составляет 2 см/ч, диаметр колонны 16 см

Решение:

Объемная скорость элюции равна линейной скорости, умноженной на площадь сечения. $V_{об} = V_{лин} \cdot S$

$$S = \pi \cdot r^2; S = 3,14 \cdot 8^2 = 200,96 \text{ см}^2$$

$$V_{объемная} = 200,96 \text{ см}^2 \cdot 2 \text{ см/ч} = 402 \text{ см}^3/\text{ч} = 0,4 \text{ л/ч} = 6,6 \text{ мл/мин}$$

3. Рассчитать объем буферного раствора необходимого для разбавления белкового раствора до концентрации 0,56 мг/мл.

Условие: В процессе проведения технологического процесса было получено 5 емкостей с белковым раствором (фракций). Объем раствора в каждой из фракций составил 1045 мл. После объединения всех фракций оптическая плотность D280 составила 1,675. Для расчета: коэффициент экстинкции = 0,836, длина светового пути — 1 см.

Решение:

Так как в условии указан коэффициент экстинкции, можно рассчитать концентрацию

$$\text{белка в исходном растворе через оптическую плотность } D_{280} = 1,675$$

$$C = D_{280} / \epsilon \cdot l = 1,675 / 0,836 \cdot 1 = 2,00 \text{ мг/мл}$$

$$V_{исходного \text{ р-ра}} = 1045 \text{ мл} \cdot 5 = 5225 \text{ мл}$$

C требуемая = 0,56 мг/мл

V р-ра после разбавления = $(V \text{ исх.} \cdot C \text{ исх.}) / C \text{ треб.} = 5225 \text{ мл} \cdot 2,00 \text{ мг/мл} / 0,56 \text{ мг/мл} = 18660,7 \text{ мл}$

V буфера для разбавления = $18660,7 \text{ мл} - 5225 \text{ мл} = 13435,7 \text{ мл} = 13,44 \text{ л}$

Полный перечень вопросов комплексной работы находится в курсе «Биотехнология» <https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=2822> (раздел тренировочная комплексная работа для экзамена) на образовательном портале «Электронный университет ВГУ»

Вопросы для подготовки к промежуточной аттестации

1. Продуценты лекарственных и биологически активных веществ.
2. Методы хранения продуцентов
3. Методы культивирования продуцентов биологически активных веществ.
4. Периодическое культивирование продуцентов. Фазы развития культуры при периодическом культивировании.
5. Принцип действия и конструкция биореактора
6. Питательные среды, используемые для культивирования продуцентов.
7. Выделение, очистка и сушка биологически активных веществ, получаемых методами биотехнологии.
8. Биотехнологическое получение антибиотиков. Контроль качества антибиотиков.
9. Биотехнологическое производство витамина В₁₂. Контроль качества.
10. Биотехнологическое производство витамина В₂. Контроль качества.
11. Биотехнологическое производство витамина РР и β-каротина. Контроль качества.
12. Биотехнологическое получение аминокислот, применяемых в качестве самостоятельных лекарственных средств. Контроль качества.
13. Биотехнологическое получение белковых препаратов. Контроль качества
14. Биотехнологическое получение аскорбиновой кислоты. Контроль качества
15. Биотехнологическое получение витаминов группы D. Контроль качества
16. Биотехнологическое получение пробиотиков. Контроль качества
17. Ферменты, применяемые в генетической инженерии
18. Методы получения генов
19. Векторы, применяемые в генно-инженерных проектах
20. Конструирование гибридных молекул ДНК *in vitro*
21. Методы получения рекомбинантных ДНК
22. Характеристика реципиентов гибридных молекул ДНК
23. Методы введения гибридных ДНК в клетки реципиента
24. Биотехнологическое производство лекарственной продукции на основе рекомбинантных ДНК . Контроль качества
25. Векторы генетической инженерии растений
26. Культура каллусных тканей
27. Основные требования, предъявляемые к веторам
28. Клональное микроразмножение растений
29. Преимущества и недостатки клонального микроразмножения растений.
30. Методы культивирования протопластов.
31. Перспективы получения лекарственных средств на основе клеток растений
32. Биотрансформация. Возможности применения биотрансформации при получении лекарственных субстанций.
33. Классификация и специфичность рестракционных эндонуклеаз, применение эндонуклеаз в генно-инженерных проектах .
34. ДНК-лигазы, механизм их действия, применение ДНК-лигаз в генно-инженерных проектах
35. Экзонуклеазы и их применение в генно-инженерных проектах.
36. ДНК-полимеразы, механизм их действия, применение ДНК-полимераз в генно-инженерных проектах.

- 37. Получение моноклональных антител. Контроль качества.
- 38. Метод иммуно-ферментного анализа. Основные модификации метода иммуно-ферментного анализа.
- 39. Технологические принципы получения диагностических препаратов
- 40. Биотехнологическое получение бактериофагов. Контроль качества.
- 41. Особенности промышленного производства вакцин и анатоксинов. Контроль качества.
- 42. Биотехнологическое производство инсулина. Контроль качества
- 43. Биотехнологическое производство стероидных гормонов. Контроль качества.
- 44. Валидация биотехнологического производства.

Критерии оценивания:

1) Тестовые задания закрытого типа:

- 1 балл – указан верный ответ;
- 0 баллов – указан неверный ответ, в том числе частично.

2) Тестовые задания открытого типа:

- 2 балла – указан верный ответ;
- 0 баллов – указан неверный ответ, в том числе частично.

3) Ситуационные задачи:

- 10 баллов – задача решена верно (получен правильный ответ, обоснован (аргументирован) ход решения);
- 5 балла – решение задачи содержит незначительные ошибки, но приведен правильный ход рассуждений;
- 0 баллов – задача не решена или решение неверно (ход решения ошибочен или содержит грубые ошибки, значительно влияющие на дальнейшее изучение задачи).

4) Эссе:

- 10 баллов – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также не менее 6 нижеуказанным показателям;
- 8 баллов – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также не менее 5 нижеуказанным показателям, частично не менее 4 показателям;
- 6 баллов – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также частично не менее 5 показателям;
- 4 балла – содержание эссе соответствует заявленной теме, а также частично не менее 4 показателям;
- 0 баллов – содержание эссе не соответствует заявленной теме или более чем 3 показателям.

Показатели оценивания:

- полнота раскрытия темы;
- аргументированность ответа;

Показатели оценивания:

- полнота раскрытия темы;
- аргументированность ответа;
- четкость, логичность, смысловое единство изложения;
- обоснованность применяемых технологий;
- грамотность изложения;
- адекватность применения технологий и методов для биотехнологических препаратов.

Все полученные в ходе выполнения работы баллы суммируются и переводятся в итоговую оценку согласно следующей шкале:

Суммарный балл	Оценка за промежуточную аттестацию (экзамен)
68-76 баллов	5 (отлично)

61-67 баллов	4 (хорошо)
53-61 баллов	3 (удовлетворительно)
52 балл и менее	2 (неудовлетворительно)

Перечень вопросов для подготовки к промежуточной аттестации

1. Продуценты лекарственных и биологически активных веществ.
2. Методы хранения продуцентов
3. Методы культивирования продуцентов биологически активных веществ.
4. Периодическое культивирование продуцентов. Фазы развития культуры при периодическом культивировании.
5. Принцип действия и конструкция биореактора
6. Питательные среды, используемые для культивирования продуцентов.
7. Выделение, очистка и сушка биологически активных веществ, получаемых методами биотехнологии.
8. Биотехнологическое получение антибиотиков. Контроль качества антибиотиков.
9. Биотехнологическое производство витамина В 12. Контроль качества.
10. Биотехнологическое производство витамина В 2. Контроль качества.
11. Биотехнологическое производство витамина РР и β-каротина. Контроль качества.
12. Биотехнологическое получение аминокислот, применяемых в качестве самостоятельных лекарственных средств. Контроль качества.
13. Биотехнологическое получение белковых препаратов. Контроль качества
14. Биотехнологическое получение аскорбиновой кислоты. Контроль качества
15. Биотехнологическое получение витаминов группы D. Контроль качества
16. Биотехнологическое получение пробиотиков. Контроль качества
17. Ферменты, применяемые в генетической инженерии
18. Методы получения генов
19. Векторы, применяемые в генно-инженерных проектах
20. Конструирование гибридных молекул днк in vitro
21. Методы получения рекомбинантных ДНК
22. Характеристика реципиентов гибридных молекул ДНК
23. Методы введения гибридных ДНК в клетки реципиента
24. Биотехнологическое производство лекарственной продукции на основе рекомбинантных ДНК . Контроль качества
25. Векторы генетической инженерии растений
26. Культура каллусных тканей
27. Основные требования, предъявляемые к веторам
28. Клональное микроразмножение растений
29. Преимущества и недостатки клонального микроразмножения растений.
30. Методы культивирования протопластов.
31. Перспективы получения лекарственных средств на основе клеток растений
32. Биотрансформация. Возможности применения биотрансформации при получении лекарственных субстанций.
33. Классификация и специфичность рестракционных эндонуклеаз, применение эндонуклеаз в генно-инженерных проектах .
34. ДНК-лигазы, механизм их действия, применение ДНК-лигаз в генно-инженерных проектах
35. Экзонуклеазы и их применение в генно-инженерных проектах.
36. ДНК-полимеразы, механизм их действия, применение ДНК-полимераз в генно-инженерных проектах.
37. Получение моноклональных антител. Контроль качества.
38. Метод иммуно-ферментного анализа. Основные модификации метода иммуно-ферментного анализа.
39. Технологические принципы получения диагностических препаратов

40. Биотехнологическое получение бактериофагов. Контроль качества.

41. Особенности промышленного производства вакцин и анатоксинов. Контроль качества.

42. Биотехнологическое производство инсулина. Контроль качества

43. Биотехнологическое производство стероидных гормонов. Контроль качества.

44. Валидация биотехнологического производства.

Задания пункта 20.2 рекомендуются к использованию при проведении диагностических работ с целью оценки остаточных знаний по результатам освоения данной дисциплины/практики