**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕт ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ**

**УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

«Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

**Обнинский институт атомной энергетики –**

филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

**(ИАТЭ НИЯУ МИФИ)**

**ОТДЕЛЕНИЕ БИОТЕХНОЛОГИЙ**

Утверждено на заседании

Ученого совета ИАТЭ НИЯУ

МИФИ

Протокол от 24.04.2023

№ 23.04

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по преподаванию учебной дисциплины**

**Фармацевтическая биотехнология**

*название дисциплины*

направления подготовки

**04.04.02 «Химия, физика и механика материалов»**

Образовательная программа

**«Фармацевтическое и радиофармацевтическое материаловедение»**

Форма обучения: очная

**г. Обнинск, 2023 г.**

**1. Перечень тем для подготовки к практическим (лабораторным) занятиям**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Неделя*** | **Наименование раздела / темы дисциплины** | **Содержание** |
| **1-8** | **1.Вопросы общей биотехнологии** | |
| **1** | **1.1.** Предмет, цели и задачи биотехнологии. Уровни развития биотехнологии. Биотехнологические термины и определения (ГФ XIV) | Применение биотехнологии в фармацевтической науки и промышленности. Объекты современной биотехнологии.  ОФС «Биологические лекарственные средства», «Биотехнологические лекарственные средства» |
| **2** | **1.2.** Нормативная документация организации биотехнологического производства. | Приложения к приказу Минпромторга России № 916 «Об утверждении Правил Надлежашей производственной практики и решению № 77 Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза от 03.11.2016 |
| **3-4** | **1.3.** Слагаемые биотехнологического процесса. | Основные стадии биотехнологического производства лекарственных средств: методы хранения микроорганизмов, процессуальная схема биотехнологического производства, upstream, down-stream процессы.  Операции подготовительной стадии: получение посевного материала,  приготовление питательной среды, аэрация и перемешивание при ферментации. Параметры и способы контроля в ферментере. Асептика биотехнологического производства, пенообразование и пеногашение.  Выделение целевых продуктов биотехнологического производства |
| **5** | **1.4.** Совершенствование биообъектов методами селекции и мутагенеза. | Основные критерии отбора биообъектов, используемых в промышленном  производстве. Механизм действия Lal –теста, различных мутагенов, мутагенного действия 5-аминоурацила. |
| **6** | **1.5.** Создание новых биообъектов методами генной инженерии. | Современные генно-инженерные препараты: штаммы-продуценты, питательные среды, условия культивирования, выделения и очистки. |
| **7** | **1.6.** Технология и оценка активности ферментов. Методы иммобилизации ферментов и целых клеток. | Процессуальная схема получения ферментов. Твердофазное, поверхностно-мембранное, глубинное культивирование.  Стадии выделения и очистки ферментов.  Примеры технологий ферментов. Методы иммобилизации: адсорбция на поверхности носителей, включение фермента в поры геля. химические методы иммобилизации.  Номенклатура препаратов ферментов. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **8** | **1.7.** Процессы, аппараты и оборудование, используемые в биотехнологии | Характеристика процессов, выполняемых на основных стадиях биотехнологических производств и их аппаратурное оснащение: подготовительная стадия и применяемое технологическое оборудование, Выделение продуктов биосинтеза, биотехнологическая стадия как основа технологического процесса, особенности аппаратурного оснащения при внеклеточном и внутриклеточном выделении биопродукта, очистка биопродукта и используемое оборудование, концентрирование продукта, получение готового продукта применяемая аппаратура.  Устройство современных биореакторов. |
|  | **2. Основы биотехнологии лекарственных препаратов** | |
| **9** | 2.1.Получение биологически активных веществ на основе культур  растительных клеток | Методы культивирования изолированных клеток растений. Модельная кривая роста суспензионной культуры. Характеристика биореакторов, используемых для культивирования растительных клеток. Основные этапы технологического процесса культивирования клеток.  Биологически активные вещества, получаемые с использованием культуры ткани растений. |
| **10** | **2.2.** Пробиотики: характеристика , технология, лекарственные формы, оценка качества. | Питательные среды, используемые в производстве. Методы культивирования микроорганизмов. Схема получения лактобактерина.  Контроль биотехнологического производства препаратов-пробиотиков.  ОФС ГФ XIV изд. «Пробиотики».  Номенклатура пробиотиков. |
| **11** | 2.3. Антибиотики: технология, лекарственные формы, оценка качества | Схема производства антибиотиков в процессе микробного биосинтеза.  Характеристика **о**сновных этапов промышленного получения антибиотиков: подготовка питательной среды для культивирования продуцента антибиотика, посевного материала, биосинтез антибиотика (методы культивирования продуцентов антибиотиков, развитие продуцента антибиотика в ферментерах), разделение жидкости и биомассы, выделение и основные методы очистки антибиотиков. Получение готового продукта и его стандартизация. |
| **12** | 2.4. Биотехнология бактериофагов | Особенности производства бактериофагов  (БФ) и их лекарственных форм. Показатели |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | стандартизации готовых лекарственных средств БФ.  ОФС .1.7.1.0002.15 Бактериофаги. Ассортимент лечебно-профилактических средств БФ и их лекарственных препаратов. |
| **13** | **2.5.** Процесс биотрансформации. Технология препаратов стероидных гормонов. | Микробиологический синтез гидрокортизона (кортизола) и его синтетических аналогов преднизолона и дексаметазона: продуценты, состав питательной среды, условия биотрансформации.  Микробиологическая стадия получения Lаскорбиновой кислоты. Биохимические стадии процесса и условия ее проведения. |
| **14** | **2.6.** Биотехнология витаминов | Процессуальные схемы получения витаминов В2, В12, и D2 и β – каротина микробиологическим синтезом.  Стадия биотрансформации в технологии витамина С. |
| **15** | **2.7**. Биотехнология органических кислот и аминокислот**.** | Процессуальная и аппаратурная схемы получения уксусной, молочной, глюконовой, лимонной кислот. Продуценты, условия биосинтеза и переработки. Качественный и количественный анализ органических кислот. Процессуальная и аппаратурная схемы биосинтеза лизина, L-глутаминовой, L- аспарагиновой кислот.  Сравнительный анализ методов получения аминокислот, выбора биобъектов для создания промышленных штаммов, особенностей подбора состава питательной среды с учетом ферментативной регуляции биосинтеза на клеточном уровне. Лекарственные препараты на основе аминокислот: номенклатура и стандартизация. |
| **16** | **2.8.** Биотехнологические процессы с использованием микроорганизмов | Основные этапы микробиологического производства. Сырье для микробиологического производства. Приготовление сред. Оборудование микробиологических производств. Процессы культивирования микроорганизмов: сравнительный анализ периодического и непрерывного процессов. |
| **3. Технология иммунобиологических препаратов** | | |
| **17** | **3.1.** Иммунобиологические препараты: определение, классификация, особенности организации производства , контроль качества | Нормативная база производства иммунобиологических препаратов: производство, хранение. Транспортирование. ОФС Иммунобиологические лекарственные препараты |
| **18** | **3.2.** Методы иммуноферментного анализа | ОФС 1.7.2.0033.15. Метод иммуноферментного анализа (ИФА). ),  Основные этапы проведения, варианты ИФА. |
| **19-20** | **3.3.** Препараты из донорской крови | Исходное сырье, доноры. контроль. Стадии выделения иммуноглобулинов. Очистка, контроль качества препаратов. Интерфероны: определение, типы интерферонов и их характеристика. Основные стадии получения природного интерферона. Номенклатура препаратов интерферона. |
| **21** | **3.4.** Иммунодиффузия и иммунофорез в агаровом геле | ОФС 1.8.2.0001.15 Иммунодиффузия в геле, ОФС 1.8.11.0002.15 Иммуноэлектрофорез вагаровом геле – методы анализа  лекарственных препаратов из крови и плазмы крови человека |
| **22** | **3.5.** Технология цитокинов и интерферонов | ОФС 1.7.1.0012.18 Интерфероны. Основные стадии производственного процесса препаратов цитокинов. |
| **23-24** | **3.6.** Вакцины | Вакцины: современная классификация препаратов, технологические аспекты производства. номенклатура.  Основные компоненты, входящие в состав вакцин. Технологические схемы получения разных видов вакцин. |
| **25** | **3.7.** Препараты анатоксинов и гетерологических сывороток | Продупенты и технологическая схема получения анатоксинов.  Технология сывороток на примере препарата противогангренозной сыворотки |
| **26** | **3.8.**Моноклональные антитела | ОФС 1.7.1.0014.18 Моноклональные антитела для медицинского применения.  Технология моноклональных антител. |
| **27** | **3.9.** Аллергены | Основные стадии производственного процесса аллергенных экстрактов.  Стандартизация готового продукта. Методы испытаний. Спецификация для пыльцевых аллергенных экстрактов. |

# *2.* Типовые контрольные задания или иные материалы, необходимые для оценки знаний, умений и навыков

## 2.1. Вопросы к экзамену (7 семестр)

1. Определение биотехнологии как науки. Цели и задачи биотехнологии.
2. История и уровни развития биотехнологии (эмпирический, микробиологический, период антибиотиков, селекционный период, программно-генетический).
3. Преимущества биотехнологии перед традиционными методами производства.
4. Типовая схема биотехнологических процессов.
5. Подготовительные стадии (upstream processes).
6. Отличия стадий ферментации, культивирования и биотрансформации. Примеры.
7. Характеристика периодического процесса культивирования.
8. Преимущества и недостатки непрерывного метода культивирования (хемостатный и турбидостатный режимы культивирования). 9. Требования к современным ферментерам
9. Процессы, используемые на стадии разделения жидкости и биомассы (downstream processes).
10. Основные методы выделения продуктов биосинтеза.
11. Способы очистки и концентрирования продукта.
12. Объекты современной биотехнологии.
13. Структурно-функциональные особенности различных биообъектов:
    1. Строение прокариот и эукариот применительно к биотехнологическому процессу.
    2. Особенности строения клеточной оболочки биобъектов. Принципы работы Lal-теста.
    3. Понятие «тотипотентность», важность этого явления для биотехнологии.
14. Фенотипическая и генетическая изменчивости биообъектов.
15. Виды мутагенеза. Основные виды физических мутагенов. Объясните механизм мутагенного действия «температурного» шока.
16. Виды мутагенеза. Основные виды химических мутагенов. Объясните механизм мутагенного действия 5 аминоурацила.
17. Ферментативный механизм регулирования биосинтеза. Ступенчатый отбор.
18. Основные понятия генетической инженерии. Особенности организации генетического материала прокариот.
19. Особенности планирования генно-инженерных работ.
20. Технология рекомбинантных ДНК – этапы и экспрессия рекомбинантных генов 20. Биотехнологические методы, используемые для получения инсулина и интерферона.
21. Ферменты: классификация, способы получения. Микроорганизмы, используемые для промышленного получения ферментов.
22. Технология культивирования микроорганизмов-продуцентов ферментов глубинным и поверхностным методами.
23. Иммобилизация ферментов и клеточных структур. Носители и механизмы реакций, используемые для иммобилизации. Области применения иммобилизованных ферментов.
24. Схема получения культуры ткани растительных клеток. Преимущества данного способа выращивания.
25. Основные условия выращивания и факторы, влияющие на продуктивность растительной культуры ткани.
26. Бактериофаги: классификация, механизм действия, технология стандартизация. Лекарственные формы.
27. Пробиотики: характеристика, технология, оценка качества, лекарственные формы.
28. Типы питательных сред, используемых в микробиологическом синтезе. Характеристика основных компонентов.
29. Антибиотики. Основные стадии промышленного получения. Характеристика фаз сбалансированного (тропофаза) и несбалансированного (идиофаза) роста.
30. Основные группы антибиотиков. Предшественники антибиотиков и их роль. Проблема антибиотикорезистентности и пути ее преодоления.
31. Особенности биотехнологического производства витаминов: В2, бета-каротина, В12, Д2.
32. Биотехнология аскорбиновой кислоты.
33. Биотехнология органических и аминокислот
34. Биотрансформация лекарственных средств стероидной структуры.

**Критерии оценивания компетенций (результатов):**

Оценка « **отлично** » выставляется студенту, который:

1. Свободно владеет материалом по всем разделам дисциплины, излагает его на высоком научно-методическом уровне, используя материалы обязательной и дополнительной литературы.
2. Умеет творчески иллюстрировать теоретические положения соответствующими примерами, демонстрирующими практическую значимость полученных знаний.
3. Умеет правильно интерпретировать основные положения нормативной документации , владеет практическими навыками по стандартизации биотехнологических лекарственных средств (в пределах программы).
4. В ответе может допустить одну, две неточности при освещении второстепенных вопросов, которые легко исправляет после замечаний преподавателя.

Оценка « **хорошо**» – выставляется студенту, который:

1. Свободно владеет материалом по всем разделам дисциплины, при этом полностью раскрывает содержание материала в объёме предусмотренном программой, используя материалы обязательной литературы по предмету.
2. Излагает материал грамотным языком, владеет терминологией и символикой.
3. Четко представляет взаимосвязи требований нормативной документации
4. Умеет правильно интерпретировать данные по стандартизации биотехнологических препаратов .
5. В изложении материала допускаются небольшие пробелы, которые исправляет самостоятельно после дополнительных вопросов.

Оценка « **удовлетворительно**» выставляется студенту, который:

1. Владеет материалом в объёме учебной литературы, обладает достаточными для продолжения обучения и предстоящей практической деятельности знаниями. 2. Овладел методическими вопросами, рассматриваемыми по курсу дисциплины.

1. Умеет в целом правильно интерпретировать результаты методы инструментального анализа при стандартизации биотехнологических препаратов.
2. Материал излагает логически непоследовательно, в ответе допускает ряд неточностей и ошибок, в исправлении которых испытывает затруднения после дополнительных наводящих вопросов.

Оценка « **неудовлетворительно**» – выставляется студенту, который:

1. Обнаруживает пробелы в знаниях основного учебного программного материала, допускает принципиальные ошибки в ответе и при выполнении предусмотренных программой заданий.
2. Не владеет методологическими вопросами, рассматриваемыми в рамках курса дисциплины.
3. Плохо знает специальную терминологию.
4. Не умеет правильно оценить результаты лабораторных исследований.

*Описание шкалы оценивания:* 4х балльная: отлично, хорошо, удовлетворительно, неудовлетворительно. Пересчет шкалы в 100 бальную осуществляется в соответствии соответствует п. 3.4.2. СМК-ПЛ-7.5-06 «Положения о кредитно-модульной системе НИЯУ МИФИ».

# 2.2.Доклад с презентацией

**Темы докладов** по дисциплинеОсновы по биотехнологии

1. Нормативные документы биотехнологических производств.
2. Метод лиофилизации как способ сохранения активности биопрепаратов.
3. Принципы фитобиотехнологий.
4. Экологические проблемы биотехнологии и пути их решения.
5. Биотехнология пробиотиков.
6. Реакция биотрансформации в получении лекарственных препаратов.
7. Лекарственные препараты – ферменты из животного сырья.
8. Лекарственные препараты – ферменты микробиологического синтеза.
9. Иммобилизованные ферменты в качестве лекарственных препаратов.
10. Биотехнология микробных полисахаридов.
11. Биотехнология стероидных гормонов.
12. Биотехнология витаминов.
13. Биотехнология бактериофагов
14. Проблема антибиотикорезистентности и пути ее решения15.Технологии рекомбинантных РНК. Генно-инженерные препараты.

**Рекомендации для преподавателей:**

Звездочкой (\*) могут быть отмечены более трудные темы (однако в случае успешного написания доклада студент может претендовать более высокую оценку!), тильдой (~) – темы, которые легко подготовить в пределах материала лекций и базовых учебников, но несколько трудно обогатить дополнительным материалом.

Темы можно видоизменять и предлагать новые – в пределах основных тем курса (при этом значительные изменения тем и создание новых (по согласованию с преподавателем), а литературную правку названий или сужение тем можете выполнять самостоятельно).

Для получения высокой оценки крайне желательно привлечь материалы, выходящие за пределы лекций и учебника, и выстроить связное и информативное изложение. Поскольку доклад должен быть выстроен логичным образом без существенных пробелов, некоторого повторения материала лекций и учебника не избежать (можете начинать от этих базовых сведений и далее развивать их).

Материалы для доклада ищите самостоятельно! Можете частично ориентироваться на Список литературы. Не забывайте, что для первичной ориентировки в проблеме очень полезен Интернет! Однако полагаться на Интернет следует с осторожностью – в нем очень много недостоверных сведений!

Внимание: как биотехнологические знания, так и их интерпретация сильно изменились за последнее время, поэтому следует критически относиться к некоторым книгам, опубликованным до 1990 г. (а также и к более новым книгам, перепечатывающим старые материалы). Если вы подобрали материал и все равно сомневаетесь в том, что он отражает тему реферата – заблаговременно покажите преподавателю черновик или план. Если вам совсем не удастся подобрать литературу, то тему доклада можно будет изменить (но только по согласованию с преподавателем!)

б) критерии оценивания компетенций (результатов):

Доклад – устное выступление студента, являющееся результатом его самостоятельной подготовки по заранее полученной теме и в соответствии с требованиями к «Самостоятельной работе студентов».

Выступление во время доклада, как правило, рассчитано на 6-7 минут, не может превышать установленное время, должно строго соответствовать объявленной теме. Приветствуются доклады с дополнительным использованием презентаций и мультимедийной техники.

Во время выступления студент может использовать свободную речь близко к тексту доклада, однако вправе зачитывать подготовленный им текст, демонстрируя владение материалом. Речь должна быть четкая, громкая, выразительная и эмоциональная. Обязательным элементов процедуры доклада является его обсуждение. Студентам группы предлагается задавать докладчику вопросы по теме доклада, что вправе сделать и преподаватель. В завершении возможна дискуссия.

* правильность оформления презентации (титульная страница, структурирование, визуализация материала, наличие слайда со списком проработанных источников);
* уровень раскрытия темы доклада / проработанность темы;
* структурированность текстового материала;
* количество использованных литературных источников. в) описание шкалы оценивания
* оценивание докладов проводится по бальной системе в диапазоне от «0» до «10» баллов.

Критерии оценки: раскрытие темы доклада (0-3 баллов), структурированность текстового материала (0-2 балла), структурированность презентации (0-2 балла), визуализация материала (0-2 балла), количество проработанных источников (0-1 балл).

В том случае, если какой-либо из критериев не выполнен или выполнен частично суммарный балл снижается.

Домашняя (внеаудиторная) подготовка доклада оценивается до 2-х баллов, выступление и ответы на вопросы до 2-х баллов. Итого за выполнение данного задания студент может получить до 14-и баллов.