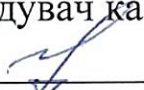


**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

“ 27 ” серпня 2021 р

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна «Фармацевтична біотехнологія»

Семінарське заняття №3 Тема: **«Фармацевтична біотехнологія
фосфоліпідів, отримання, використання.»**
для аспірантів

Практичне заняття розробив:
асистент



(Акішева А.С.)

підпис

Практичне заняття обговорено на
методичній нараді кафедри
«27» серпня 2021 р.
Протокол № 1

Одеса – 2021

Тема: Фармацевтична біотехнологія фосфоліпідів, отримання, використання.

Мета: Ознайомитися з поняття фосфоліпідів, за якими критеріями класифікують фосфоліпідів. Яка роль фосфоліпідів в біологічних мембранах. Питання які вирішує біотехнологія фосфоліпідів. Основні методи виділення і очищення фосфоліпідів. Аналітичні методи контролю фосфоліпідів

Основні поняття: фосфоліпідів, імуногенність, антигенність, ад'ювантна

Обладнання: згідно до вимог Належної аптечної практики (GPP).

Навчальний час: 4,0

Зміст теми.

Фосфоліпідів в біологічних мембранах.

Говорячи про роль фосфоліпідів у функціонуванні біологічних мембран, слід зазначити, що клітинні мембрани, включаючи плазматическую мембрану і внутрішні мембрани еукаріотичних клітин, є ансамблі фосфоліпідних і білкових молекул. Зміст інших компонентів становить менше 5%. Розрізняють ряд функцій мембранних фосфоліпідів, найбільш важливі з яких біологічні функції.

Екстракція ліпідів і виділення дифосфатиділгліцерину.

Сирий осад протопластів, отриманий з 120 г сирової біомаси, екстрагують двома порціями по 300 мл суміші хлороформ-метанол (2: 1) перемішуючи протягом 1 години. Ліпідні екстракти відокремлюють від осаду фільтруванням через скляний фільтр No 2 під вакуумом, об'єднаний ліпідний екстракт промивають 0,2 обсягу 0,9% -ного розчину натрію хлориду. Після поділу шарів, нижній відокремлюють і упарюють на вакуумному роторному випарнику при температурі не вище 35 ° С. Вихід сумарною фракціїліпідів 900-950 мг. Сухий залишок ліпідів розчиняють в 3 мл хлороформу і наносять на колонку, заповнену 50 г силікагелю, яку елюїрують порціями по 100 мл хлороформу і сумішей хлороформ-метанол (96: 4; 92: 8; 90:10; 85: 15; 80: 20 ; 70:30; 65:35). Елюат збирають по 20 мл, склад яких аналізують методом ТШХ. Основна кількість діфосфатиділгліцерина міститься в 3й і 4й порції елюата. Вихід хроматографически чистого ліпідів становить 250-300 мг. Метод виділення лізолецитіна з використанням фосфоліпази А2-пальмітоіл-L- α -лізолецитин отримують з діпальмітоіллецитіна гідролізом під дією фосфоліпази А2 і очищають переосадженням. Діпальмітоіллецитін (5 г) розчиняють в 800 мл абсолютного діетилового ефіру при 28-30 ° С, додають розчин 50 мг зміїної отрути (*Naja naja Crotalus adamanteus*) в 10 мл 0,2 М боратного буфера з рН 7,4. Суміш струшують при вказаній температурі 10-15 хв. Суміш досить швидко мутніє за рахунок утворення пластівчасті осаду. Після охолодження суміші пластівчастий осад відокремлюють центрифугуванням, промивають 200 мл ефіру, і розчиняють при 40 ° С в мінімальній кількості абсолютного етанолу. Розчин розбавляють 300 мл абсолютного ефіру, витримують 1 годину при мінус 20 ° С і відокремлюють

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», для докторів філософії III освітньо-наукового рівня, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична біотехнологія» стр. 2

осад центрифугуванням. Осадження повторюють ще 2 рази під контролем ТШХ на силікагелі. Вихід хроматографічески чистого лізолецїтіна становить близько 3 грам. Необхідно відзначити, що, використовуючи цю методику, можна отримати до 90% липида від взятого в реакцію дїпальмітоїллецїтіна. Метод виділення сумарних фосфоліпідів дріжджових клітин з використанням методів екстракції та осадження

Мікробні ліпіди виділяють з біомаси дріжджів. Потім дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* подрібнювали на невеликі шматочки (1,5 x 2 см) і інкубували протягом 7 год при 40 ° С в присутності ксилолу. Отримані лизировать дріжджі охолоджували до температури 0-2 ° С, змішували з ацетоном, охолодженим до мінус 20 ° С і суміш перемішували протягом 1 год при мінус 10 ° С. Процес екстракції здійснюють в реакторі з мішалкою. Дріжджові клітини відокремлювали фільтрацією на нутч-фільтрі або центрифугуванням на проточній центрифусі. До осаду додавали нову порцію ацетону, охолодженого до мінус 20 ° С і суміш перемішували протягом 1 год при мінус 10 ° С. Дріжджові клітини відокремлювали фільтрацією. Необхідність подальших обробок ацетоном і температурний режим обробки визначають при використанні ТШХ (тонкошарова хроматографія) в системі для нейтральних ліпідів і фосфоліпідів. На зазначеному етапі видаляють нейтральні ліпіди (холестерин, жирні кислоти, гліцериди і ін.). Метод заснований на розчиненні в ацетоні нейтральних ліпідів і на малій розчинності фосфоліпідів в охолодженому ацетоні. До отриманого осаду додають суміш хлороформ: метанол у співвідношенні 1: 1 або 1: 2. Співвідношення розчинників і час екстракції визначаються експериментальним шляхом. Після проведення екстракції в реакторі, розчин ліпідів відокремлюють фільтрацією. Необхідність подальших обробок сумішшю розчинників і температурний режим обробки визначають при використанні ТШХ в системі і для фосфоліпідів, наприклад, хлороформ: метанол: вода (65: 25: 4). Отримані екстракти фосфоліпідів об'єднують. Осад клітин видаляють. Для видалення водорозчинних баластних домішок, до об'єданого розчину фосфоліпідів додають водний розчин солей. Кількість водного розчину визначається експериментально-з такою умовою, щоб відбувся поділ фаз - на в одному етанольную і Хлороформний. Нижній хлороформний шар відокремлюють, додають для зневоднення Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі на роторному випарнику при температурі 30-35 ° С. Отримане ліпідне масло сумарних фосфоліпідів дріжджів зберігають при температурі нижче мінус 10 ° С. З 100 кг дріжджів отримують до 7 кг фосфоліпідного масла. Для зниження вартості кінцевого продукту необхідно проводити регенерацію водно-метанольного розчину і хлороформу.

Фосфоліпіди *Saccharomyces cerevisiae* знаходять широке застосування в косметичній промисловості і фармації. Так, відомо, що фосфоліпіди, виділені

з дріжджових клітин, мають ряд фармакологічних ефектів: цітопротекторним, антиоксидантну і антигіпоксическим. Залежно від умов культивування в складі сумарних фосфоліпідів виявляють: фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, а також в менших кількостях об'являють: фосфатіднуюкіслоту, фосфатідлінозит, діфосфатідлігліцерин і фосфатидилгліцерин.

Для промислових мікроорганізмів важливе значення має здатність клітин накопичувати ліпідні компоненти. Накопичувати ліпіди можуть не багато дріжджі. У більшості дріжджів процес утворення ліпідів проходить в дві стадії:

перша характеризується швидким утворенням білка в умовах активного постачання культури азотом і супроводжується повільним накопиченням фосфоліпідів і нейтральних ліпідів;

друга характеризується припиненням зростання дріжджових клітин і посиленням накопичення ліпідів, в основному, нейтральних ліпідів. На зрушення біосинтезу в бік утворення ліпідів або білка впливає співвідношення вуглецю та азоту в живильному середовищі.

Так, наприклад, підвищення в живильному середовищі азоту викликає зниження синтезу ліпідів, а недолік азоту при наявності в середовищі вуглецю веде до зниження синтезу білкових компонентів і високому вмісту ліпідів. Встановлено, що оптимальним для синтезу ліпідів є вуглеводневу сировину з співвідношенням азот: вуглець -1: 30, а для вуглеводневої сировини 1:40. Регулюючи в живильному середовищі вміст азоту і вуглецю можна здійснювати спрямований біосинтез ліпідів. Освіта фосфоліпідів можливо тільки при наявності в живильному середовищі компонентів, що містять фосфор. На освіту фосфоліпідів впливає рН живильного середовища і температура культивування дріжджів. Підвищення рН середовища веде до збільшення вмісту фосфоліпідів. Зростання синтезу фосфоліпідів також збільшується зі збільшенням змісту в середовищі солей, наприклад, при збільшенні в живильному середовищі натрію хлориду. Важливим є умови аерації, інтенсивність якої багато в чому визначає синтез ліпідів (фосфоліпідів, триацилгліцеридів і жирних кислот). Збільшення аерації знижує синтез дріжджами фосфоліпідів практично в два рази. При інтенсивної аерації зростає ступінь ненасиченості ліпідів і збільшується відносна кількість усіх груп ненасичених кислот. Виявлено штами мікроорганізмів, які здатні до сверхсинтезу ліпідів. Такими мікроорганізмами є дріжджі: *Cryptococcus Terricolus*. Ці штами можуть синтезувати велику кількість ліпідів -до 60% від сухої клітинної маси. Так, наприклад, найбільший промисловий інтерес представляють дріжджі *C. Guiltier mondi*, утилізують алкани. Вони синтезують в основному фосфоліпідів, що накопичуються в кількості 50% від сухої клітинної маси. В даний час десятки фірм («Lipoid», «Avanti», «Sigma», «Merk» і ін.) Виробляють як

високоочищені ліпіди, так і суміші ліпідів з різних джерел: мікроорганізмів, тварин і рослинних тканин. При виробництві фармацевтичних лікарських препаратів до субстанцій ліпідів пред'являються особливі вимоги. На першому етапі необхідно провести вивчення органічних розчинників, які застосовуються в технології отримання ліпідів. Розчинники (етанол, метанол, хлороформ, ефір і ін.), які використовуються в ході виробничого процесу повинні контролюватися на наявність домішок, в тому числі, і токсичних. Зміст ендотоксинів і важких металів в ліпідних субстанціях, їх контамінація мікроорганізмами повинні контролюватися відповідно до вимог, що пред'являються до субстанцій для лікарських препаратів. Для зниження контамінації ліпідних субстанцій можлива стерилізуюча фільтрація ліпідів в розчині органічного розчинника, наприклад, в етанолі або метанолі. Крім того, одним з методів зниження контамінації ліпідних субстанцій може бути їх обробка органічними розчинниками, наприклад, хлороформом. Особливу увагу необхідно приділяти процесам розкладання субстанцій під впливом світла, нагрівання, величини рН, кисню повітря і ряду інших факторів, що впливають на структуру ліпідів. Також важливо привести короткий опис продуктів, які розглядаються як потенційні домішки, що виникають в результаті виділення і очищення ліпідів з природних джерел. Розглянемо основні вимоги, що пред'являються до контролю ліпідних субстанцій, таких як діфосфатіділгліцеріна, фосфатіділінозіта дріжджів і фосфатидилхоліну, виділеного з яєчного желтка.

1. Наявність характерних функціональних груп в ліпідах доведено за допомогою інфрачервоної спектроскопії (ІКспектр), протонної магніт але резонансної спектроскопії (ПМРспектр) і даних про дисперсії оптичного обертання (ДОВ):

-для діфосфатіділгліцеріна ІКспектр:

= C-H - (2950-3000);

COOR - (1740);

C = C - (1640 1660);

CH₂- (1400, 1500);

P-O-C -1100 см¹.

ПМР-спектр (М.Д.):

1,29 (CH₂) n;

0,89 (CH 3);

2,2 (CH₂-C = O);

4,1 (мультиплет CH₂ (O) CH (O));

5,3 (триплет H-C = C).

Дані ДОВ: [α] 20D + 5,4 ° (0,1 мл хлороформ: метанол -1: 1).

-для фосфатіділінозіта ІК-спектр:

ОН (3500);

CH₂-1400;

C = C -1640;

P = O -1250;
P-O-1080 см¹.
ПМР-спектр (М.Д.):
1,05 (CH₂) n;
0,65 (CH 3);
5,25 (триплет Н-С = С).
Дані ДОВ: [α] 20D + 7,5 ° (0,1 мл хлороформ: метанол-1: 1).
-для фосфатидилхолина ІКспектр:
VІН - (3500);
= С-Н - (3040, 3060);
= С-Н - (2950-3000);
COOR - (1740);
CH₂- (1500, 1400);
P = O (1250);
P-O-C - (1100);
P-O-(1080);
(CH₃) 3-980 см¹.
ПМР-спектр (М.Д.): 1,29 (CH₂) n;
0,89 (CH 3);
2,2 (CH₂-C = O);
3,5 ((CH₃) 3-N);
4,1 (мультиплет CH₂- (O) CH (O)); 5,3 (триплет Н-С = С).
Дані ДОВ: [α] 20589 + 3,8 °, [α] 20435 + 6,7.

2. Обов'язковою є визначення жирнокислотного складу ліпідних субстанцій. Вивчення жирнокислотного складу фосфоліпідів є необхідним, так як склад визначає біологічну активність ліпіда в складі лікарського препарату і його стабільність. У табл. бприводіться жирнокислотний склад деяких фосфоліпідів.

Таблиця 6-Жирнокислотний склад фосфоліпідів

Жирные кислоты	Дифосфатидил-глицерин %	Фосфатидилхолин %		Фосфатидил-инозит %
		Фирма «Биолек»	Фирма «Lipoid»	
Миристиновая C _{14:0}	-	-	-	0,5
Пентадекановая C _{15:0}	-	-	-	1,0
Пальмитиновая C _{16:0}	0,6	29,3	31,5	30,0
Пальмитолеиновая C _{16:1}	3,1	-	< 3	20,0
Стеариновая C _{18:0}	0,8	16,6	13,5	2,0
Олеиновая C _{18:1}	7,2	30,4	32,0	42,0
Линолевая C _{18:2}	83,0	17,4	16,0	1,0
Линоленовая C _{18:3}	5,3	-	-	-
Арахидоновая C _{20:4}	-	6,3	3,5	3,5

Як видно з табл. 6 технологія отримання ліпідів, зокрема, фосфатидилхолина може впливати на склад жирних кислот. Вміст основної речовини в високоочищених ліпідних субстанціях не менше 95%. Наприклад, для фосфатидилхолина Е РС S фірми «Lipoid» встановлено такі вимоги: фосфор -3,8-4,0%; вода-не більше 2,0%; етанол-не більше 0,2%; ацетон-не більше 0, 02%; важкі метали, ppm - не більше 10; йодноечисло -54-65; перекисне число -не більше 3. Ідентифікацію проводять методом ТШХ в системі хлороформ-метанол-вода (65: 25: 4) .Продукти проходить контроль на мікробіологічну чистоту : -не допускається наявність E. Coli, Salmonellae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa; -разрешается наявність дріжджів (не більше 10 КУО / г); Обов'язково є визначення ендотоксинів, кількість яких не повинна перевищувати 6ЕД / г.

Як видно з представлених даних використання фосфоліпідів в фармацевтичному виробництві вимагає всебічного вивчення ліпідних субстанцій. Проведення зазначеної сертифікації продукту в значній мірі гарантує високу якість при отриманні готового лікарського засобу та його ефективність при клінічному використанні. Одним з пріоритетних напрямків використання фосфоліпідів в фармації є створення лікарських препаратів, включених в наночастинки (зокрема в ліпосоми). Створення ліпосомальних систем є перспективним напрямком фармацевтичної біотехнології. Застосування ліпосом в якості носіїв лікарських речовин дозволяє підвищити селективність їх дії і знизити токсичність. Використання ліпосом актуально при лікуванні злоякісних утворень і внутрішньоклітинних інфекцій, коли оптимізація біораспределенія сильнодіючих препаратів є

вирішальним фактором для підвищення їх результативності та поліпшення якості життя пацієнта. Показано, що ефективність використання ліпосом визначається їх здатністю оптимізувати фармакокінетику і біорасподілення лікарських препаратів. Можливість контрольованого застосування лікарських речовин зумовлює перспективність ліпосомальних препаратів. Важливою перевагою використання ліпосом є гнучкість технологій їх створення, що дозволяє варіювати властивостями носіїв лікарських препаратів в залежності від характеру і локалізації вогнища патології. В даний час на світовому ринку фармацевтичної продукції присутствует 30 ліпосомальних препаратів, причому 5 з них реалізовані з нашою участю в Україні. У країнах СНД, в Росії проводиться єдиний ліпосомальний препарат «Фосфоглів» - ліпосоми з соєвого фосфатидилхоліна, навантаженого гліцерізіновою кислотою. Це ефективний гепатопротекторний препарат.

Вважається, що ефективність ліпосомальних препаратів може істотно збільшитися, якщо їх націлювати на клітини-мішені, приєднуючи до них «молекулярний адреса» - молекули, специфічно зв'язуються з клітинами-мішенями. Наприклад, були сконструйовані ліпосоми, завантажені доксорубицином проти градієнта сульфату амонію, на поверхні котрих експоновані ланцюга ПЕГ2000 і антитіла до гліофібрілярного кислого білку. Даний «молекулярний адреса» обрано не випадково. Як векторів для спрямованого транспорту лікарських препаратів в осередки порушення гематоенцефалічного бар'єру необхідно використовувати нейроспецифічні антитіла (наприклад, до основного білка мієліну, гліофібрілярного білку, нейроспецифічні енолаза і ін.). Препарат ПЕГ-ілірованих імуноліпосом зв'язувався із антигенами ембріональних астроцитів мозку щура. Проводяться роботи по спрямованому імуноліпосомальному транспорту інших антрациклінів антибіотиків, інтерлейкінів, ростових факторів, генно-інженерних препаратів (плазміді, ДНКвакціни, антисмислового нуклеотиди, малі інтерферируючі РНК). В даний час є набір ліпосом, що включає термочутливих, стерически стабілізовані для збільшення часу циркуляції в крові, націлює за допомогою «молекулярного адреси» в певний осередок патології, жорсткі не поточні та інші. В даний час відомі сучасні напрямки конструювання ліпосомальних препаратів. Представлена конструкція на основі ліпосоми для спрямованої доставки генетичного матеріалу (основа генної терапії). Спрямованість доставки забезпечує «молекулярний адреса», приєднаний до поверхні ліпосомальної частки через гнучку поліетіленгліколевою ланцюжок, при цьому її довжина більше довжини подібних «порожніх» ланцюжків, також приєднаних до ліпосомі для збільшення часу циркуляції. У мембрану вбудовані молекули білка злиття для полегшення входу терапевтичного гена в цитозоль. ДНК для компактизації і компенсації негативного заряду вводиться в комплексі з позитивно зарядженими фосфоліпідами і полімерами. Легко побачити, що

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», для докторів філософії III освітньо-наукового рівня, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична біотехнологія» стр. 8

наведена конструкція нагадує схему оболонки вірусу, тобто ефективної машини для введення чужорідної ДНК в клітину, причому слід зазначити, що такі роботи по завантаженню оболонок вірусу лікарськими субстанціями в даний час вже розвиваються. Але слід розуміти і недоліки ліпосомального транспорту. Необхідно мати на увазі певну обмеженість їх використання. Ось тільки основні обмеження:

- невелика ефективність завантаження гідрофобних і більшості високополярних субстанцій (в тому числі білків);

- «Протекаемость» для багатьох речовин середньої гідрофобності;

- хімічна нестабільність фосфоліпідів;

- агрегаційна нестабільність ліпосомальних дисперсій;

- висока ціна.

Сфера застосування біонанотехнологій в цій області розширюється і вже зараз може представляти інтерес для практичної медицини і бізнесу. І хоча проблеми в цій галузі ще далекі від закінчених, вже зараз очевидно, що цей напрям дозволить в перспективі підняти на новий рівень розробки методів для діагностики і лікування тяжких хвороб людини, і при цьому необхідно відзначити, що біотехнологічні дослідження в області фосфоліпідів є основою цього напрямку.

Значимість фосфоліпідів визначається роллю останніх в біологічних мембранах. Нами в цьому розділі розглянуто ряд функцій фосфоліпідів і наведені основні вимоги до виробництва даної групи сполук. Обсяг даного видання не дозволяє зупинитися на всіх властивостях полярних ліпідів, але навіть, з наведеного матеріалу визначена роль фосфоліпідів в біотехнології. Вважаємо за необхідне, вказати основні властивості фосфоліпідів, які визначають їх перспективність для фармацевтичної біотехнології:

- гальмування процесів перекисного окислення ліпідів;

- прискорення регенерації пошкоджених клітинних мембран, наприклад, гепатоцитів. У більшості випадків при ураженні печінки застосування фосфоліпідів є патогенетично обґрунтованим методом лікування, що робить позитивний вплив на метаболізм білків і ліпідів та підвищує детоксикаційну функцію печінки;

- використання фосфоліпідів як «будівельного» матеріалу для пошкоджених органів і тканин;

- зміна процесів метаболізму;

- наявність емульгуючих властивостей. Висока поверхнева активність фосфоліпідів активно використовується в лікарських препаратах, в яких фосфоліпідиди застосовуються в якості емульгаторів, наприклад, в препаратах біологічно активних емульсій;

- антигенная, імуногенна і ад'ювантна активність. Створення антигенних препаратів для діагностики інфекційних і патологічних процесів.

Використання фосфоліпідних структур в ролі ад'ювантів в складі вакцин, наприклад, препаратів для профілактики грипу або гепатиту;

-противоопухолева активність аналогів лізоформ, наприклад, аналогів лізофосфатиділхоліна. Зазначені властивості фосфоліпідів роблять їх незамінними компонентами фармацевтичних препаратів, зокрема, отриманих на основі фармацевтичної біотехнології. В даний час препарати на основі фосфоліпідів займають важливе місце в арсеналі фармакологічних засобів. Досить вказати на ряд високоефективних лікарських засобів, які використовуються в клінічній практиці: більше 40 препаратів ліпосом з включеними в них цитостатиками, антибіотиками, антиоксидантами, гормонами і іншими фармакологічно активними сполуками (США, Німеччина, Україна, Швейцарія і ін.); група есенціальних фосфоліпідів, представлених ліпідами, виділеними з соєвого насіння - гепатопротектор (Німеччина, Франція, Росія); оригінальний препарат «Фосфоглів», що містить фосфатидилхолін рослинного походження і тринатрієву сіль гліцерізіновоїкислоти-гепатопротектор, лікування шкірних захворювань (псоріазу, нейродерміту, екземи) (Німеччина); «Ліпосомфорте», содержащій фосфоліпідів, виділені з базальних ядер головного мозку новонароджених свиней (гіпоталамуса) - терапія метаболічної аномалії в результаті церебрального нейроендокринного розладу (Fidia Farmaceutical); «Фосфосермеморі» - фосфатиділсерін і фосфатидилхолін, отриманий шляхом ферментаційної обробки соєвих бобів за допомогою соку капусти - відновлює і покращує діяльність нервових клітин, покращує пам'ять, відновлює знижені інтелектуальні здібності, застосовується для лікування хвороб Паркінсона й Альцгеймера, знімає депресивні стани (Hankintatukka Oy, Фінляндія) і ряд інших препаратів. Представлені препарати випускаються в різних лікарських формах: для внутрішньовенного і внутрішньом'язового введення, для інгаляторним введення, таблетки, капсули, гелі та порошки для прийому per os. За допомогою сучасних методів біотехнології щороку на світовому фармацевтичному ринку з'являються нові препарати, що містять в своєму складі в якості активної фармакологічної субстанції – фосфоліпідів.

II. Контроль опорних знань

Виконати тестові завдання:

1. Фармацевтична підприємство освоєє випуск нової продукції. В якому розділі промислового технологічного регламенту описані Зовнішній вигляд і фізико-хімічні Властивості готового продукту:

A Інформаційні матеріали

B. Виклад технологічного процесу

C. Характеристика сировини, матеріалів і напівпродуктів

D Характеристика допоміжного сировини і матеріалів

Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», для докторів філософії III освітньо-наукового рівня, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична біотехнологія» стр. 10

Е. Характеристика кінцевого продукту виробництва

2. В якому розділі регламенту описана санітарна підготовка виробничих приміщень:

- A. Опис стадій технологічного процесу і виробнича санітарія
- B. Техніка безпеки, пожежна безпека і виробнича санітарія
- C. Безпечна експлуатація виробництва та охорона навколишнього середовища
- D Інформаційні матеріали
- E. Загальна характеристика виробництва

3. Вкажіть аналітичний нормативний документ, що встановлює вимоги до складу препарату та процесу його виробництва:

- A. Галузевий стандарт (ОСТ)
- B. Технічний регламент
- C. Державний стандарт (ГОСТ)
- D Технологічний регламент, фармакопейна стаття
- E. Технічні умови

4. У промислово-технічному відділі Розробляють технічний регламент. На виробництві замінили кілька одиниць обладнання. В Який розділ технічного регламенту нужно терміново внести Зміни.

- A. Таблиця ГДК
- B. Розділ охорони праці
- C. Апаратурна схема
- D План ліквідації аварії
- E. Список інструкцій

5. На фармацевтичних підприємстві виготовляють різні готові лікарські засоби згідно з технологічними регламентами. В течение якого терміну промисловий регламент є дійсним:

- A 5 років
- B. 3 роки
- C. 8 років
- D. 1 годину
- E. 6 місяців

6. Нормативний документ, в якому Встановлені вимоги до конкретної продукції та послуг, що регулює отношения между постачальником и Споживачем. Який документ відповідає цьому визначення:

- A. Стандарт;
- B. Технічні умови;

- C. Технічний регламент;
- D Технологічний регламент;
- E. Методичні вказівки.

7. Що НЕ регламентують правила GMP:

- A. вимоги до біологічної доступності препарату;
- B. Фармацевтична термінологію;
- C. вимоги до будівель та приміщень виробництва;
- D. вимоги до персоналу;
- E. необхідність валідації.

8. Витратні коефіцієнт - це:

- A. Відношення масі матеріальних Втрати до масі вихідних матеріалів.
- B. Кількість Речовини, що використовується для Отримання заданої кількості препарату.
- C. Відношення масі готового продукту до масі вихідних матеріалів.
- D Відношення масі вихідних компонентів до масі готового продукту.
- E. Сума мас Втрати и вихідного матеріалу

9. Валідація - це поняття, що відноситься до GMP и что означає:

- A. Контроль за роботою ВТК підприємства.
- B. Рентабельність підприємства.
- C. Що система працює так, як и передбачало.
- D Стерильності продукції.
- E. Перевірку якості ГЛЗ.

10. Правила GMP регламентують:

- A. Необхідність валідації.
- B. Фармацевтична технологію.
- C. Вимоги до будівель та приміщень фармвиробництва.
- D Вимоги до персоналу.
- E. Всі відповіді вірні.

11. Правила GMP регламентують:

- A. Проведення доклінічних випробувань фармацевтичних препаратів.
- B. Організацію виробництва ГЛЗ.
- C. проведення клінічних випробувань.
- D Правила роздрібної торгівлі.
- E. Правила оптової торгівлі.

12. Правила GMP регламентують:

- A. Правила оптової торгівлі.

- В. Організацію виробництва ГЛЗ.
- С. Проведення доклінічних випробувань фармацевтичних препаратів.
- Д Правила роздрібної торгівлі
- Е. Проведення клінічних випробувань

III. Обговорення теоретичних питань:

1. Перелік основних термінів и зрозуміти. Визначення їх.
2. За якими критеріями класифікують фосфоліпіди?
3. Яка роль фосфоліпідів в біологічних мембранах?
4. Вкажіть, які питання вирішує біотехнологія фосфоліпідів.
5. Охарактеризуйте основні властивості фосфоліпідів (імуногенність, антигенність, Адьювантная).
6. З якою метою застосовують іммобілізовані фосфоліпіди?
7. До яких груп ліпідів відносяться ацілгліцеріни, воски, фосфоліпіди?

Теми доповідей/ рефератів

1. Ейкозаноїди (простаноїди) та їх біологічна та фармацевтична роль.
2. Отримання фосфоліпідів з природних джерел мікроорганізмів, включаючи гриби і найпростіші.
3. Технологічна схема виготовлення фосфоліпідів.

IV. Підведення підсумків

1- Список рекомендованої літератури

1. S. Spada. G. Walsh Directory of Approved Biopharmaceutical Products 1st Edition . – CRC Press, 2019. – 336 p.
2. C. Kokare PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY 1st Edition. – Nirali Prakashan, 2017. – 274.
3. Лихач А. В. Промислова біотехнологія / А. В. Лихач. – МНАУ. – 2016. – 116 с.
4. Краснопольский Ю.М., Звягинцева О.В. Фармацевтическая биотехнология. Аспекты фармацевтической химии. Ю.М. Краснопольский, О.В. Звягинцева. – Харьков: НТУ «ХПИ», 2018. – 248 с.
5. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. –2-е вид. –Харків : Державне підприємство “ Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів ”, 2015. –Т.1. –1128 с.