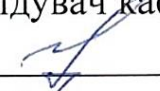


**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

“ 27 ” серпня 2021 р

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна «Фармацевтична біотехнологія»

Семінарське заняття №15 Тема: **«Вимоги до виробництва та контролю якості біотехнологічних препаратів.»**
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: Вимоги до виробництва та контролю якості біотехнологічних препаратів.

Мета: Ознайомитися з вимогами до виробництва та контролю якості біотехнологічних препаратів.

Основні поняття:

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

Навчальний час: 4,0

План

Зміст теми.

Для отримання цих препаратів використовуються різні штами продуцентів: бактеріальних і дріжджових клітин. Кожен з цих клітин продуцентів має свої переваги і недоліки. Нам здається необхідним зупинитися на цих питаннях. Переваги штаму продуцента, перш за все, визначаються особливими вимогами, що пред'являються до рекомбінантним білків, використовуваним в фармації для створення високоефективних лікарських препаратів. Ці вимоги можна уявити як:

- висока ступінь очищення;
- точна копія природного білка або наукові докази безпеки мутацій для пацієнта;
- перевірений, стабільний і безпечний продукт;
- якомога повніше видалення всіх біополімерів і пірогенів продуцента (ДНК не більше 10 пг / мл);
- розчин рекомбінантного продукту або його ліофілізована маса повинна зберігати свої властивості не менше 1 року. Продукти, отримані за допомогою технології рекомбінантної ДНК, виготовляють, використовуючи генетичні модифікації. При них ДНК, яка кодує цільової продукт, вводиться, як правило, за допомогою плазміди або вірусного вектора в відповідний мікроорганізм або культуру клітин, в яких дана ДНК експресується і транскрибується в білок. Цільовий продукт екстрагують, а потім проводять очистку. Клітка або мікроорганізм до введення вектора називається клітиною господарем. Стабільна структура двох організмів, використовуваних у виробничих процесах, називають системою хазяїнвектор. Відповідно до вимоги Державної Фармакопеї України система банку клетокопределяється як:

Головний банк клітин - гомогенна суспензія вихідних клітин, трансформованих експресуючих вектором, до якого включено цільової ген, розфасованих в рівних обсягах в окремі контейнери для зберігання (наприклад, при мінус 196 ° С в рідкому азоті);

Робочий банк клітин - гомогенна суспензія клітинного матеріалу, отриманого з головного банку клітин або банку клітин на рівні фінішного пасажу, розфасованих в рівних обсягах в окремі контейнери для зберігання

(наприклад, при мінус 196 ° С в рідкому азоті). Контейнери обох банків клітин зберігають в однакових умовах. Взяті в роботу зі сховища контейнери не можуть бути повернуті в банк клітин. Виробництво рекомбінантних білків засноване на валідованих системах посівних серій з використанням комбінації господар-вектор. В системі посівних серій використовують головний банк клітин і робочий банк клітин, отриманих з головної посівної серії господар-векторної комбінації. Вкрай важливим є вимога контролю сировини людського і тваринного походження, що використовується для виробництва рекомбінантних продуктів, на контамінацію вірусами. Обов'язковими вимогами для клітин і господаря і є знання про джерело їх отримання, фенотипе, генотипі, живильному середовищі для культивування клітин. Для характеристики рекомбінантного вектора необхідна наступна інформація: походження та характеристика гена; аналіз нуклеотидної послідовності клонованого гена, клоновані послідовності повинні бути мінімальні і всі важливі експресовані послідовності повинні бути чітко ідентифіковані і підтверджені на рівні РНК. ДНК послідовність клонованого гена зазвичай підтверджується на стадії посівної серії, до і після подвоєння популяції при повномасштабному культивуванні; встановлюється конструкція, генетика і структура всього експресує вектора. Характеристика системи господар - вектор включає:

- механізм перенесення вектора в клітини хазяїна;
- число копій, фізичний стан і стабільність вектора всередині клітин хазяїна;

- заходи, які використовуються для промоції і контролю експресії. Виробництво рекомбінантних білків проводять двома методами: з обмеженим числом пасажів (А) і з необмеженим числом пасажів - у безперервній культурі (В). А - метод визначається обмеженим числом пасажів або подвоєнь культури, які не можуть бути перевищені під час виробництва. Встановлюється максимальне число подвоєнь або рівнів пасажів, протягом яких виробничий процес відповідає встановленим критеріям. В - метод визначається необмеженим числом пасажів або подвоєнь культури з моменту початку виробництва. Необхідно контролювати культуру протягом її життя; частота і види контролю залежать від природи виробничої технології і системи. Необхідно мати інформацію про молекулярну цілісності вбудованого гена, характеристиці фенотипу і генотипу клітин господаря після тривалого культивування. Для успішного виробництва рекомбінантних продуктів відповідно до вимог GMP необхідно проводити валідацію банків клітин, що включає:

- вивчення стабільності шляхом визначення життєздатності збереження вектора;
- ідентифікацію клітин за характеристиками їх фенотипу;

- дослідження, що підтверджують відсутність онкогенів або сторонніх інфікують агентів (вірусних, бактеріальних, грибкових, мікоплазмових). Особливу увагу приділяють вірусам, якими зазвичай контаміновані види, з яких отримані клітинні лінії. Деякі клітинні лінії містять ендogenous віруси, наприклад, ретровіруси, які вкрай складно видалити з клітин повністю. У таких випадках необхідно атестувати експресію в цих організмах в різних умовах, в яких можлива індукція цих вірусів;

- отримання даних (для клітин ссавців) про можливу канцерогенну активності банку клітин. У процесі отримання субстанції рекомбінантного білка проводять відповідну валідацію стадій екстракції й очищення. В процесі очищення з продукту повинні бути видалені сторонні агенти. У дослідження включають, наприклад, віруси, для яких відомі найбільш важливі фізико-хімічні властивості і для кожної критичної стадії визначають ступінь зменшення контамінації. З продукту максимально повинні бути видалені вектори, клітини господаря, залишки поживного середовища і використуваних реактивів, зменшений вміст ДНК і білків тваринного походження. В кінцевому продукті визначають наступні характеристики:

- аналіз кінцевий амінокислотної послідовності (результати секвенування дозволяють підтвердити правильність процесингу N-кінцевих ділянок і встановити втрату амінокислот на C кінці);

- пептидний картування (проводять з використанням хімічного і / або ферментативного гідролізу рекомбінантного білка з подальшим аналізом двовимірним гелелектрофорезом, капілярним електрофорезом, рідинної хроматографією, і не годиться бути виявлено відмінностей між досліджуваним зразком і препаратом порівняння);

- хімічна чистота (чистоту білкового продукту аналізують в порівнянні з препаратом порівняння за допомогою рідинної хроматографії, капілярного електрофорезу, електрофорезу в поліакриламідному гелі з використанням натрію додецилсульфату);

- загальний білок (визначають вихід білка);

- залишкові кількості білків клітин господаря (визначення проводять імунохімічними методами з використанням поліклональних антитіл, радіоіммуноаналізом і ін.);

- залишкова ДНК клітин господаря і вектора (визначають методом гібридизації). Сьогодні розроблені основні вимоги до виробництва продуктів біотехнології, зокрема, до рекомбінантним продуктам.

Вимоги до виробництва біотехнологічних препаратів викладені в ряді документів з належної виробничої практики GMP, в розділах присвячених виробництву біологічних і генно-інженерних продуктів. Ми зупинимося на основних положеннях викладених в цих документах, а саме вимоги, які передбачають наявність всіх засобів для GMP:

- навчений персонал, що має необхідну кваліфікацію;

- відповідні приміщення та площі;
- необхідне обладнання і правильне його обслуговування;
- відповідні речовини, первинна упаковка і етикетки;
- затверджені методики та інструкції;
- відповідне зберігання і транспортування. Способи, за допомогою яких виробляються, контролюються і вводяться в організм біологічні препарати, обов'язково вимагають дотримання деяких особливих пересторог. На відміну від препаратів, одержуваних і контрольованих відтвореними хімічними і фізичними методами, біотехнологічні препарати виробляються з використанням біологічних процесів і матеріалів, таких як: культури клітин, живі мікроорганізми (віруси, бактерії, гриби, фаги), кров або плазма людини і тварин і т. п. Ці процеси відрізняються властивою їм варіабельністю, так що діапазон і природа побічних продуктів також варіюється. Крім того, контроль препаратів здійснюється на лабораторних тварин, культурі клітин, живі мікроорганізми, що також призводить до певної варіабельності отриманих результатів. З цієї причини при виробництві генно-інженерних препаратів необхідно дотримання принципів GMP на всіх стадіях виробництва.

Вимоги до персоналу

1. Підприємством, який виконує біологічні препарати (вакцини, генно-інженерні продукти, вітаміни, антибіотики та ін.) І його персоналом повинні управляти люди, що добре вивчили методи, що застосовуються при виробництві біотехнологічних препаратів, і що володіють науковими знаннями, на які спирається виробництво цих продуктів .

Весь персонал, що працює в зонах, де виробляються біотехнологічні препарати, повинен пройти додаткове навчання, яке специфічно для продукції, що випускається і їх роботи. Персонал повинен отримати відповідну теоретичну і практичну підготовку по мікробіології, санітарії, вірусології, генетики, фармації, ветеринарну медицину і т. Д. Оператори повинні бути навчені правильному виконанню методик.

3. Персонал, що працює в чистій і асептичної зонах повинен бути підібраний особливо ретельно: слід переконатися, що він буде дотримуватися всі визначені правила, а також, що він не схильний до будь-яких захворювань або станів, які можуть порушити мікробіологічну чистоту продукту. Важливим є встановлення належного рівня чистоти, гігієни і охайності. Персонал повинен бути проінструктований про те, що слід негайно повідомити про прояві у нього будь-яких симптомів хвороби (наприклад, нежить, кашель, діарея та ін.), Які можуть викликати збільшення кількості або зміна типів мікроорганізмів в робочому середовищі. Необхідно систематично перевіряти стан здоров'я персоналу, який може несприятливо позначитися на якості продукту і має служити підставою для відсторонення від роботи у виробничій або контрольній зонах.

4. У чистихі асептичних зонах в процесі роботи повинне знаходитися лише мінімальна кількість персоналу. Інспекційні перевірки і контрольні функції слід по можливості здійснювати із зовні.

5. Протягом робочого часу персонал, який проводить роботи з живими мікроорганізмами або тваринами, не повинен входити в приміщення, де проводиться робота з іншими мікроорганізмами або продуктами, не прийнявши чітко встановлених заходів з видалення забруднень, зокрема, таких як зміна взуття та одягу .

6. Персонал, зайнятий у виробничих процесах не повинен контактувати з тими, хто доглядає за тваринами.

7. Слід систематично проводити навчання кадрів, вести документацію з підготовки кадрів і періодично оцінювати ефективність програми навчання.

Весь персонал, зайнятий у виробництві і контролі, в тому числі персонал (включаючи інспектора), що працює з тваринами, повинен бути вакцинована відповідними вакцинами.

9. Будь-які зміни в імунологічному статусі персоналу, які можуть негативно вплинути на якість продукції, повинні виключати можливість роботи у виробничій зоні.

Вимоги до приміщень та обладнання

1. Внутрішні поверхні (стіни, підлоги, стелі) повинні бути гладкими і без тріщин; їх повинно бути легко мити і дезінфікувати. По можливості слід уникати наявності дренажів, а в асептичній зоні дренажі і водопровідні раковини повинні бути відсутніми.

2. Висвітлення, опалення, вентиляція і кондиціонування повітря повинні забезпечувати належну температуру, відносну вологість повітря, і зводити до мінімуму забруднення з урахуванням зручності персоналу.

3. Ступінь контролю навколишнього середовища, забруднення частинками і мікробною контамінацією виробничих приміщень повинна відповідати вимогам до продукту і конкретного етапу виробництва, при цьому, необхідно враховувати рівень забруднення вихідних матеріалів і ризик для кінцевого продукту.

4. Роботу з живими організмами слід проводити на обладнанні, яке дозволяє підтримувати чистоту культури і зберігати її під час виробничого процесу.

5. У разі виробництва препаратів в порядку виробничої кампанії планування і конструкція приміщень і обладнання повинні бути такими, щоб їх знезараження, а також санітарна обробка та очищення після закінчення кампанії не уявляла проблем.

6. Партії посівів і банк клітин, які використовуються для виробництва біологічних препаратів повинні зберігатися окремо від інших матеріалів. Доступ до них повинен бути дозволений уповноваженому на це персоналу.

7. Такі препарати, як убиті вакцини (зокрема, отримані шляхом генної інженерії), анатоксини і бактеріальні екстракти, після інактивації можна переміщати в контейнерах точно так же, як і будь-які інші стерильні біологічні препарати.

8. Спеціальні приміщення необхідно використовувати (аж до завершення процесу інактивації) для виробництва біологічних препаратів.

9. Для виробництва препаратів цільної крові або плазми людини і тварин повинні бути окремі приміщення і окреме обладнання. Виробництво препаратів з крові людини і крові тварин повинно бути розділене.

10. Приміщення та обладнання при виробництві біологічних препаратів має бути сконструйоване таким чином, щоб виключити перетинання потоків і можливість перехресного забруднення.

11. Для обробки стерильних продуктів слід використовувати зони з надлишковим тиском, проте в спеціальних зонах, де працюють з патогенними мікроорганізмами, допускається і негативний тиск.

12. Система труб, клапани та вентиляційні фільтри повинні бути сконструйовані належним чином для полегшення очищення і стерилізації. Рекомендується використання систем CIP (clean in place) і SIP (sterile in place). Клапани на посудинах ферментації повинні повністю стерилізуватися паром. Повітряні фільтри повинні бути гідрофобними, проходити інспекцію згідно із затвердженим графіком в процесі використання.

13. У зонах виробництва для роботи з патогенними мікроорганізмами повинні бути пристрої для обробки. Повітря повинен відводитися через спеціальні фільтри. Стоки, які можуть містити мікроорганізми, повинні ефективно оброблятися.

14. Одночасне виробництво в одній і тій же зоні з використанням закритих систем біоферментерів може бути прийнятним для таких продуктів, як моноклональні антитіла, і продуктів, одержуваних методом рекомбінантної ДНК-технології.

Вимоги до виробництва

1. Для всіх виробничих операцій повинні існувати стандартні робочі методики, стандартні операційні процедури, стандарти підприємства.

2. У специфікації на вихідну сировину мають бути включені докладні описи їх джерел походження і способу виробництва, а також застосовуваних методів контролю, зокрема, мікробіологічної чистоти.

3. Живильні середовища і культури слід вводити в біореактори або ферментери в ретельно контрольованих умовах, що забезпечують виключення забруднення. Після проведення операції необхідно переконатися в герметичності з'єднань. По можливості поживні середовища необхідно стерилізувати in situ. Можливе застосування стерилізуючих фільтрів

безперервної дії для введення в біореактор газів, кислот, лугів, розчинів вуглеводів або додаткових кількостей поживних середовищ.

4. Якщо в процесі виробництва здійснюється інактивація (наприклад, при отриманні анатоксинів або вакцин), то слід вжити заходів, які дозволять уникнути ризику перехресної контамінації інактивованого і не інактивованого продуктів.

5. Для того, щоб уникнути небажаного дрейфу властивостей, який може спостерігатися при періодичному субкультивування або множині відтворенні, виробництво препаратів, одержуваних за допомогою мікробних культур (наприклад, вакцина БЦЖ), клітинних культур (наприклад, вакцини проти кору або поліомієліту), або розмноженням в ембріонах чи тваринах, має ґрунтуватися на системі головних і робочих партій посівного матеріалу або банку клітин (генно-інженерні продукти).

6. Кількість поколінь (подвоєнь) між партією посівного матеріалу або банком клітин і кінцевим продуктом має узгоджуватися з досьє препарату. Масштабування процесу не повинно змінювати цього фундаментального співвідношення. Партії посівного матеріалу і банки клітин мають бути створені, зберігатися і використовуватися таким чином, щоб звести до мінімуму ризик забруднення або зміни. Повинен проводитися постійний моніторинг температури зберігання матеріалу з фіксацією отриманих результатів. Будь-які відхилення від встановлених меж і будь-які вжиті заходи щодо коригування повинні протоколюватися.

7. Тільки уповноваженому персоналу повинна бути дозволена робота з матеріалами. Ця робота повинна виконуватися під контролем відповідальної особи. Доступ до зберігається матеріалу повинен контролюватися. Різні партії посівного матеріалу або банки клітин мають зберігатися таким чином, щоб запобігти плутанині або перехресне забруднення.

8. Центрифугування, сепарування або змішування продуктів може привести до утворення аерозолів. При цьому слід бути обережними для запобігання перенесення живих мікроорганізмів.

9. Для хроматографічного очищення ряду препаратів (наприклад, інтерферони, інтерлейкіни, рекомбінантні гормони, вакцини проти гепатиту В або поліомієліту) використовується цілий ряд обладнання та, як правило, таке обладнання повинно бути призначене для очищення одного продукту, має стерилізуватися і проходити санітарну обробку між партіями. Не рекомендується використання одного і того ж обладнання на різних етапах обробки. Повинні бути визначені критерії прийнятності, термін служби і способи санітарної обробки і стерилізації колонок.

10. Всі виробничі процеси повинні бути точно визначені і їх слід систематично актуалізувати з урахуванням накопиченого досвіду.

11. Критичні стадії виробничого процесу біологічних препаратів і суттєві зміни виробничого процесу повинні пройти валідаційні дослідження.

12. Вчасно виробництва необхідно скласти протоколи рукописним способом і / або з використанням записуючого приладу, який документально підтверджує, що дійсно проведені всі стадії, необхідні встановленими методиками та інструкціями, а також, що кількість і якість продукції відповідає запланованим нормам. Будь-які значні відхилення мають бути повністю запротокольовані і досліджені. Протоколи виробничого процесу, що дозволяють вичерпно простежити історію серії, слід скласти в повній і доступній формі.

13. Необхідно враховувати, що зміни, які для фармацевтичних препаратів відносяться до змін типу I, для вакцин і препаратів крові відносяться до істотних змін типу II. До цих змін типу II належать зміни обсягу серій, навіть незначні зміни у виробничому процесі, зміна виробника активної субстанції, зміни в специфікації і ряд інших.

14. Якщо в ході розробки продукту вносяться зміни в виробничий процес, ці зміни і супутні їм модифікації тестування в ході процесу повинні докладно описуватися. Слід зазначити, що новий продукт може вимагати додаткових доклінічних досліджень, що підтверджують його вихідне клінічне застосування. Необхідно включати інформацію про процес очищення і надавати дані про стабільність, що показують стабільність продукту протягом клінічних випробувань. На додаток до цього, може виникнути потреба в проведенні вихідних клінічних випробувань на невеликих досліджуваних групах або з підвищенням дози вакцини з метою встановлення безпеки продукту. Крім того, може бути необхідно провести пряме порівняння старих і нових продуктів в ході рандомізованих клінічних випробувань, щоб встановити взаємозв'язок між функціонуванням двох продуктів.

Вимоги до тварин

Тварини використовуються як для отримання біологічних препаратів (наприклад, мавпи - для отримання поліомієлітної вакцини; коні - для отримання специфічних імуноглобулінів та антитоксичних сироваток; ембріони японських перепелів - для отримання вірусних вакцин; корови - для отримання рекомбінантного гормону), так і для їх контролю (морські свинки - вакцина БЦЖ, миші, морські свинки, кролики - вакцина АКДП, мавпи - вірусні вакцини). Приміщення для тварин, що використовуються при виробництві та контролі препаратів, повинні бути відокремлені від приміщень виробничого процесу. Проводиться обов'язковий контроль на контамінацію тварин бактеріальними, вірусними, мікоплазменною і іншими інфекціями. Строго регламентується склад кормів для кожного виду тварин. На підприємствах, що виробляють біотехнологічні препарати, повинні бути фахівці з ветеринарної медицини. Тварини кожного виду повинні знаходитися в окремих приміщеннях. Обов'язковою є контроль і реєстрація стану здоров'я тварин. Повинні бути затверджені правила роботи з тваринами

і вимоги по експлуатації. Загальні вимоги до приміщень для тварин і догляду за ними викладені в Директиві ЄС 86/609 / ЕЕС. Сьогодні для утримання і обслуговування тварин створена спеціальна індустрія, яка забезпечує проведення процесів відповідно до вимог GMP / GLP. Фірма TECNIPLAST (має сертифікат ISO 9001) є однією з провідних в світі фірм виробників різної продукції для утримання лабораторних тварин і догляду за ними. Так, наприклад, TECNIPLAST в відповідно до директив ЄС 86/609 / ЕЕС і керівництву за змістом лабораторних тварин ETS 123 Rev A, випускає пластикові клітки для утримання тварин з індивідуальною вентиляцією, стелажі для клітин (поличні і модульні), мийні машини, автоклави для клітин, ламінарні станції, станції видалення використовуваних підстилок та інше обладнання, і інвентар для тварин.

II. Контроль опорних знань

Виконати тестові завдання:

1. Фармацевтичне підприємство освоює випуск нової продукції. В якому розділі промислового технологічного регламенту описані зовнішній вигляд і фізико-хімічні властивості готового продукту:

- A. Опис технологічного процесу
- B. Характеристика кінцевого продукту виробництва
- C. Характеристика сировини, матеріалів і напівпродуктів
- D. Характеристика допоміжної сировини і матеріалів
- E. Інформаційні матеріали

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

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

3. Вкажіть аналітичний нормативний документ, який встановлює вимоги до складу лікарського препарату і процесу його виробництва:

- A. Технологічний регламент, фармакопейна стаття
- B. Технічний регламент
- C. Державний стандарт (ДСТУ)

D. Галузевий стандарт (ГСТУ)

E. Технічні умови

4. У промислово-технічному відділі здійснюється розробка технічного регламенту. На виробництві замінили декілька одиниць обладнання. До якого розділу технічного регламенту треба терміново внести зміни:

A. Таблиця ГДК

B. Розділ охорони праці

C. Апаратурна схема

D. План ліквідації аварії

E. Перелік інструкцій

5. На фармацевтичному підприємстві виготовляють різні готові лікарські препарати згідно з технологічним регламентом. Протягом якого терміну промисловий регламент є дійсним:

A. 1 рік

B. 3 роки

C. 8 років

D. 5 років

E. 6 місяців

6. Нормативний документ, в якому встановлені вимоги до конкретної продукції та послуг, і що регулює відносини між постачальником і споживачем. Який термін відповідає даному визначенню?

A. Технічні умови

B. Стандарт

C. Технічний регламент

D. Технологічний регламент

E. Методичні вказівки

7. Що не регламентують правила GMP?

A. Вимоги до біологічної доступності препарату

B. Фармацевтичну термінологію

C. Вимоги до будівель та приміщень виробництва

D. Вимоги до персоналу

E. Необхідність валідації

8. Витратний коефіцієнт - це:

A. Відношення маси вихідних компонентів до маси готового продукту

B. Кількість речовини, що використовується для отримання заданої кількості препарату

C. Відношення маси готового продукту до маси вихідних матеріалів

D. Відношення маси матеріальних втрат до маси вихідних матеріалів

E. Сума мас втрат і вихідного матеріалу

9. Валідація - це поняття, що відноситься до GMP і означає:
- A. Що система працює так, як і передбачалося
 - B. Рентабельність підприємства
 - C. Контроль за роботою ВКЯ підприємства
 - D. Стерильність продукції
 - E. Перевірку якості ГЛЗ
10. Правила GMP регламентують:
- A. Всі відповіді вірні
 - B. Фармацевтичну технологію
 - C. Вимоги до будівель та приміщень фармвиробництва
 - D. Вимоги до персоналу
 - E. Необхідність валідації
11. Правила GLP регламентують:
- A. Проведення доклінічних випробувань
 - B. Організацію виробництва ГЛЗ
 - C. Проведення клінічних випробувань
 - D. Правила роздрібної торгівлі медикаментами
 - E. Правила оптової торгівлі медикаментами
12. Правила GCP регламентують:
- A. Проведення клінічних випробувань
 - B. Організацію виробництва ГЛЗ
 - C. Проведення доклінічних випробувань
 - D. Правила роздрібної торгівлі медикаментами
 - E. Правила оптової торгівлі медикаментами
13. Матеріальний баланс – це:
- A. Співвідношення між кількістю вихідних матеріалів, готового продукту, відходами виробництва і матеріальними втратами
 - B. Кількість матеріальних втрат
 - C. Співвідношення між кількістю готового продукту і відходів
 - D. Опис технологічного процесу
 - E. Співвідношення кількостей енергії, введеної в технологічний процес і виділеною після його закінчення
14. Виберіть машину для середнього подрібнення рослинної сировини:
- A. Траво- і Корнерізка
 - B. Вібраційний млин
 - C. Барабанний млин
 - D. Стрижневий млин
 - E. Струменевий млин
15. При виробництві розчинів на фармацевтичних підприємствах використовують різне обладнання. Які апарати використовують для механічного перемішування рідин?
- A. Реактори

- В. Рідинні свистки
- С. Пульсатори
- Д. Лопатеві, турбінні мішалки
- Е. Барботери

16. При виборі подрібнюючого обладнання враховують фізико-хімічні властивості матеріалу. Визначити спосіб подрібнення для волокнистого матеріалу з клітинною структурою.

- А. Різання, стирання
- В. Удар, розколювання, стирання
- С. Роздавлювання, удар
- Д. Роздавлювання, стирання
- Е. Удар

17. При виробництві розчинів на фармацевтичних підприємствах використовують різне устаткування. Які апарати застосовуються для механічного перемішування рідин:

- А. Пульсатори
- В. Компресори
- С. Лопатеві мішалки
- Д. Рідинні свистки
- Е. Насоси

18. На фармацевтичному підприємстві застосовуються різні типи сушарок. Які сушарки належать до типу контактних:

- А. Валкові сушарки
- В. Стрічкові сушарки
- С. Повітряно-циркуляційні сушарки
- Д. Пневматичні сушарки
- Е. Розпилюючі сушарки

19. У процесі виготовлення фіто- та органопрепаратів використовують різні види сушарок. Яку сушарку найбільш доцільно використовувати для сушіння термолабільних речовин :

- А. Барабанна сушарка
- В. Валкова сушарка
- С. Стрічкова сушарка
- Д. Сушильна шафа
- Е. Ліофільна сушарка

20. Для фільтрування розчинів використовують різну апаратуру. Які фільтри використовують для фільтрування під вакуумом:

- А. Центрифуги
- В. Друк-фільтри
- С. Рамні фільтри-преси
- Д. Фільтри-мішки
- Е. Нутч-фільтри

21. Директором (головним інженером) фармацевтичного підприємства повинен бути відповідно до вимог GMP:

- а) інженер-економіст;
- б) юрист;
- в) провізор;
- г) лікар.

22. Правила СМР передбачають виробництво в окремих приміщеннях і на окремому обладнанні:

- а) пеніцилінів;
- б) аміноглікозидів;
- в) тетрацикліну;
- г) макролідів;
- д) полієнів.

23. GLP регламентує:

- а) лабораторні дослідження;
- б) планування пошукових робіт;
- в) набір тестів при предклінічних випробуваннях;
- г) методи математичної обробки даних.

24. Згідно РСР в обов'язки етичних комітетів входять:

- а) контроль за санітарним станом лікувально-профілактичних установ;
- б) захист прав хворих, на яких випробовуються нові лікарські препарати;
- в) твердження призначаються режимів лікування;
- г) контроль за дотриманням внутрішнього розпорядку.

III. Обговорення теоретичних питань:

1. Санітарні вимоги до виробництва біотехнологічних препаратів.
2. Як називається єдина система вимог щодо організації виробництва і контролю якості препаратів? Основні принципи цієї системи.
3. Що називають «чистими приміщеннями»?
4. Вимоги GMP до обладнання та його санітарної обробки.
5. Вимоги GMP до персоналу і методи його підготовки.
6. Вимоги GMP до виробничих процесів.
7. Технологічні аспекти виробництва субстанцій, отриманих методом біотехнології.
8. З якою метою на підприємствах з виробництва продуктів біотехнології проводять «зонування» приміщень?
9. Які принципи поділу виробничих приміщень, що використовуються для виділення біотехнологічних продуктів?

Теми доповідей/ рефератів

1. Вимоги до промислового виробництва.

2. Вимоги GMP до фармацевтичного виробництва біотехнологічних препаратів.

Запитання

1. Єдина система GLP, GCP і GMP при доклінічному, клінічному випробуванні лікарських засобів їх виробництві. Вимоги GMP до біотехнологічного виробництва.

2. Основні параметри контролю і управління біотехнологічними процесами: контроль складу технологічних розчинів і газів; контроль концентрації субстратів і біотехнологічних продуктів (потенціометричні методи контролю рН і іонного складу; датчики рН і іоноселективні електроди, титриметричні методи, оптичні методи, біохімічні (ферментативні) методи контролю).

Питання 1

1. Найважливіші групи антибіотиків, утворених грибами, пеніциліни і цефалоспорини, відомі також під загальною назвою « β -лактамі антибіотики». Вони утворюються двома родами цвілевих грибів, серед яких найбільш широко відомі два продуценти β -лактамі. Структура, від якої залежить їх антимікробна активність, це дуже реакційно здатна чотиричленне β -лактамі кільце (циклічний амід). У цьому кільці відбувається замикання зв'язку між вуглецем карбоксильної групи амінокислоти і азотом аміногрупи при α -вуглецевому атомі. На основі природних та цефалоспоринів отримані також і їх напівсинтетичні аналоги. Проведіть аналіз β -лактамі антибіотиків з позицій:

- механізму освіти (біосинтезу) на прикладі пеніциліну;
- хімічної структури, біологічної активності та механізму дії;
- вимог до виробництва цих антибіотиків згідно з правилами GMP

Питання 2

Правила GMP-керівний нормативний документ міжнародного значення, який повинні обов'язково брати до уваги як окремі фірми, так і все виробництво фармацевтичних препаратів в цілому. Це правила організації і контролю виробництва, які становлять єдину систему вимог до якості продукції, що випускається. Всі виробництва, інтегровані в міжнародний ринок ЛЗ і медичних препаратів, що випускають готові лікарські форми і будь-яку продукцію медичного призначення, включаючи субстанції, зобов'язані працювати за цими правилами. У той же час кожна країна, яка виробляє ЛЗ, має свою Державної фармакопеї як керівний документ перевірки якості тієї чи іншої медичної продукції. Проведіть порівняльний аналіз:

- правил GMP і державних фармакопеї з позицій вимог для експорту фармацевтичної продукції;
- необхідності проведення валідації як будь-якого фармацевтичного виробництва, так і біотехнологічної продукції зокрема;

- правил міжнародного значення для отримання достовірних даних про проведені випробування та безпеки ЛЗ.

IV. Підведення підсумків

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. –