ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
_____ (Борисюк І.Ю.)
“ 27“ серпня 2021 р

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
з самостійної роботи студентів (СРС)

Факультет: фармацевтичний

Навчальна дисципліна «Фармацевтична біотехнологія»

Тема №5 **«Фармацевтична біотехнологія отримання гормональних препаратів.»**

для аспірантів

Методичні рекомендації з СРС розробив:
асистент

_____ (Акішева А.С.)
підпис

Методичні рекомендації з СРС обговорено на методичній нараді кафедри
«27» серпня 2021 р.
Протокол № 1

Одеса – 2021

Тема: «Фармацевтична біотехнологія отримання гормональних препаратів.»

Мета: Ознайомитися з біотехнологією отриманих гормональних препаратів.

Основні поняття: гормони, стероїди

План

І. Теоретичні питання до заняття:

Стероїди – похідні циклопентанопергідрофенантрена.

Стероїди – це тверді оптично активні речовини, зазвичай погано розчинні у воді, що підрозділяються на стерини, вітаміни D, жовчні кислоти, жовчні спирти, сапоніни, кардиотонические стероїди, стероїдні алкалоїди, стероїдні гормони.

Для природних стероїдів характерно присутність гідроксильної групи або кетогрупи в положенні 3 і бічного ланцюга або кисневої функції.

Биогенетическим попередником стероїдів є сквален.

Сполуки, що містять стероїдний скелет, надзвичайно широко поширені в живій природі. Вони виявлені практично у всіх без винятку організмах - від одноклітинних до вищих рослин і ссавців.

Стероїди виділяють: з спинного мозку і жовчі рогатої худоби, лужного гідролізату дріжджів, рослинних олій та тваринних жирів, відходів целюлозно-паперового виробництва, різних рослин або синтезують з неприродного сировини.

Основною областю застосування стероїдів є медицина.

Вражає широта і різноманітність біологічних функцій, які виконуються стероїдами. Це і організація клітинних мембран (стерини), і стимуляція або пригнічення росту рослин (стероїдні алкалоїди та стероїдні сапоніни), і регуляція линьки у комах (екдистероїдів). Кортикостероїди регулюють вуглеводний обмін у всіх хребетних (глюкокортикоїди) і сольовий обмін у наземних хребетних (мінералокортикоїди). Процес розмноження в значній мірі регулюється статевими гормонами (естрогенами, андрогенами і гестагенами). Крім основних функцій стероїди виконують також велике число другорядних функцій, наприклад, беруть участь в процесах регуляції біосинтезу.

Всі ці численні біологічні функції виконуються стероїдами, порівняно мало на перший погляд відрізняються один від одного за хімічною будовою. Дійсно, стероїдні сполуки розрізняються в основному лише бічним ланцюгом при С17, що складається у холестерину з восьми атомів вуглецю і скорочується у андрогенів і естрогенів до однієї гідроксильної групи. Інші відмінності стосуються числа і розташування простих заступників (гідроксильної, аминной, карбонільної групи) в ядрі і появи або зникнення подвійних зв'язків.

Примітною особливістю стероїдних сполук є те, що вони, судячи з усього, з'являються на самих ранніх стадіях біологічної еволюції. У всякому разі, представники стеринів і деяких інших класів стероїдів виявлені у бактерій і найпростіших; є і палеонтологічні дані про виявлення стероїдів в докембрійських відкладеннях.

Таким чином, виділяють три основні особливості стероїдів:

1. раніше поява стероїдних сполук в живій природі;

2. збереження на всьому протязі еволюції характерного для стероїдів циклопентанопергідрофенантренового скелета;

3. велика широта і різноманітність здійснюваних стероїдними сполуками біологічних функцій.

Тому стероїди дійсно досить добре підходять на роль сполук, які забезпечують хімічну основу біологічної стабільності. Маркером, що здійснює піктографічну основу інформаційної записи, служить їх легко впізнаваний скелет - вельми стійкий і володіє великою інформаційною ємністю. Справді, молекула холестерину, наприклад, містить 8 асиметричних центрів, тому для неї число можливих стереоізомерів становить 28 = 256. Введення лише одного заступника подвоює цю цифру, двох - учетверяется; до тих же наслідків призводить і поява відмінностей в самих заступників. В результаті стероїди з інформаційної ємності на один вуглецевий атом скелета значно перевершують полімерні молекули.

Термін «биоконверсия». Значення процесу біоконверсії (біотрансформації) в практиці отримання стероїдних сполук.

Біоконверсія (або біотрансформація) полягає в перетворенні метаболітів в структурно споріднені сполуки, що володіють більш цінними властивостями, ніж вихідні речовини, під дією мікробних клітин. Оскільки мікроорганізми можуть проявляти своє каталітична дія відносно лише якихось певних речовин, що протікають при їх участю процеси більш специфічні, ніж чисто хімічні.

Найбільш відомий процес біотрансформації - отримання оцту в результаті перетворення етилового спирту в оцтову кислоту. Але серед продуктів, що утворюються при біотрансформації, є і такі високоцінні з'єднання, як стероїдні гормони, антибіотики, простагландини.

Здатність мікроорганізмів виступати в ролі хімічних каталізаторів вперше вдалося використати в повній мірі для синтезу промислово важливих стероїдних сполук. В останні 30 років Субстратна стереоспеціфічность ферментів знайшла широке застосування у виробництві стероїдів при здійсненні різноманітних реакцій: гидроксилирования, дегідроксілірованія, епоксідірованія, окислення, відновлення, гідрогенізації, дегидрогенизации, етерифікації, гідролізу ефірів і ізомеризації. Метою всеосяжних досліджень в цій області було здійснення специфічних структурних перебудов стероїдів при м'яких умовах. Специфічність таких реакцій визначається або вибором

певного виду мікроорганізмів, або хімічною модифікацією субстрату, стереохимической виключає інші реакції. Розуміння залежності між будовою молекул субстрату і характером перебудови, що здійснюється мікроорганізмами, дозволило сформулювати вимоги для кожної конкретної реакції, наприклад, для гідроксилювання. У визначенні швидкості і напряму реакції головну роль відіграють положення і орієнтація заміщають груп в молекулі стероїдів. Історія розвитку методів мікробіологічного перетворення стероїдів є чудовим прикладом поєднання хімічного підходу зі специфічністю і різноманітністю біологічних систем. Крім того, на цій основі може бути здійснений синтез нових стероїдів, що володіють кращими фармакологічними властивостями.

Особливості отримання кортизону.

Отже, застосування методів, заснованих на биоконверсии з'єднань, найбільш повно ілюструє історія синтезу стероїдних гормонів. На початку 1930-х рр. Кендалл з Фонду Мейо і Райхштейн з Базельського університету виділили з надниркових залоз кортизон. Десятиліттям пізніше Хенч з того ж Фонду Мейо встановив, що кортизон ефективний при лікуванні ревматоїдного артриту.

Хімічний синтез кортизону складається з 37 стадій, і таким чином, 1 г одержуваного речовини коштував дуже дорого (до 200 доларів). Одна з ключових стадій синтезу полягає у введенні атома кисню в положення 11α-стероїдного ядра; ця стадія необхідна для створення фізіологічної активності молекули.

У 1952 р Петерсон і Мюррей з «Апджон і К °» виявили, що штам Rhizopus arrhizus здатний гідроксильованого прогестерон і тим самим вводити атом кисню в положення 11α. Прогестерон - це ранній проміжний продукт синтезу кортизону, і за допомогою мікробного гидроксилирования (яке здійснюється в промисловості мікроорганізмами, близько спорідненими до R. arrhizus, наприклад, R. nigricans) вдалося синтезувати кортизон. При цьому синтез кортизону скоротився до 11 стадій замість 37, а вартість одержуваного гормону впала до 6 доларів за 1 м

Інші переваги мікробної конверсії полягали в тому, що бродіння відбувалося при температурі 37 ° С у водному середовищі і при атмосферному тиску, тоді як хімічний синтез кортизону вимагав екстремальних температур і тиску.

Сьогодні будь-який атом вуглецю стероїдного ядра можна гідроксильованого за допомогою певних мікроорганізмів.

Приклади мікробіологічної трансформації стероїдів.

Розглянемо деякі приклади мікробіологічної трансформації стероїдів:

ПРОГЕСТЕРОН → 11α-гидроксипрогестерона.

Дана мікробіологічна трансформація прогестерону в 11α-гідроксіпрогестерон здійснюється під дією мікроорганізмів роду Rizopus arrhizus.

Кортизон → преднізон.

Дана біологічна трансформація реалізується під дією бактерій роду Corynebacterium simplex.

Гідрокортизон → ПРЕДНІЗОЛОН.

Як і в вище розглянутому прикладі, біотрансформація гідрокортизону в преднізолон здійснюється під дію бактерій роду Corynebacterium simplex.

До найбільш сучасних прикладів біотрансформації стероїдних сполук відноситься розробка методу синтезу анаболічного препарату метандростенолона з метилтестостерона з використанням реакції мікробіологічного дегідрірованія в присутності природних або синтетичних полімерів, таких як водорозчинні похідні b-циклодекстрину або полівінілпіролідон. Обидва полімеру дозволяють підняти навантаження стероїдного субстрату до 5 - 6 г / л, а ступінь перетворення до 95 - 96%. Використання полімерів на стадії трансформації дозволило застосувати екологічно чистий сорбційний спосіб виділення метандростенолона. Даний метод мікробної конверсії був розроблений в Центрі "Біоінженерія" РАН.

Ще однією важливою розробкою у сфері мікробної конверсії стероїдів стало вивчення вплив різних джерел вуглеводів і азоту на процес біотрансформації холестерину в андростендион, що лягло в основу розробки нової композиції ферментаційної середовища, до складу якої не увійшла соєве борошно. Виняток цього білкового компонента з композиції живильного середовища дає позитивний ефект при подальших стадіях (виділення і хімічне очищення) одержання кінцевого продукту. Для процесу мікробіологічної трансформації холестерину в андростендион розроблений технологічний прийом, що дозволяє скоротити терміни ферментації до 48 - 60 годин без зменшення виходу цільового продукту..

Перспективні напрямки здобуття стероїдних сполук.

Отже, першим запатентованим процесом мікробної трансформації стероїдів є процес 11α-гідроксилювання прогестерону деякими видами грибів, розроблений ще в 1937 р, але впровадити його в промисловість вдалося лише 1952 р

З технологічної точки зору цей процес не втратив актуальності і в даний час. Сьогодні в даному процесі використовуються такі види грибів, які мають досить високу специфічність щодо місця гидроксилирования.

Подальші удосконалення процесу біоконверсії стероїдних сполук може бути засноване на використанні спор грибів або на зміні складу культуральних середовищ. Згадана вище трансформація може бути виконана з високим виходом при концентрації субстрату 20 - 50 г / л.

Схема застосовуваного в промисловості методу мікробної трансформації прогестерону.

прогестерон

Гідроксилювання Дегидрирование, відщеплення бічного

угруповання, розкриття кільця

11α-гідроксіпрогестерон 1-Дегідротестолактон

Подібним чином по положенню 7 і 14 може бути гідроксильованого дезоксикортикостерон. Якщо провести 6α-метилювання ядра молекули стероїду, то небажаного гидроксилирования по 7α поточне положення не відбудеться. Направлене гидроксилирование шляхом хімічної модифікації широко використовується на практиці для підвищення ефективності процесу.

Більшість що надходять у продаж стероїдів, які мають протизапальну дію, - це похідні преднізолону, і саме цим визначається важлива роль процесів мікробного гидроксилирования кортикостерону (речовини S Рейхштейна) і його похідних.

У промисловому масштабі виробництво гідрокортизону шляхомгідроксилювання кортикостерону здійснюється за участю деяких видів грибів (наприклад, Cunninghamella blakesleeana) з початку 50-х рр. За цей час процес був неодноразово вдосконалено.

Проблеми, пов'язані з деградацією субстрату, яка відбувається при звичайних умовах виробництва, можна вирішити шляхом регулярного бути доданий або використання інших мікроорганізмів, наприклад, Thieghemella orchidis.

Крім того, хід синтезу можна контролювати, застосовуючи метод хімічної модифікації. Так, метилювання по 16α-положенню пригнічує небажану відновлення кетогрупи при С20, а освіту уксуснокислого ефіру по С17 стереохимической перешкоджає інших побічних реакцій. Кінцеве перетворення гідрокортизону в комерційні продукти зі структурою преднізолону також здійснюється за допомогою мікрооганізмов. Хімічні методи тут явно програють у порівнянні з мікробіологічними способом. Однією з головних реакцій в цьому процесі є утворення 1,2-подвійного зв'язку; для дегидрогенизации по положенню 1 використовують головним чином Mycobacterium globiforme і Arthrobacter simplex. Вихід цієї реакції залежить від того, в якій формі подається субстрат. Якщо він надходить в середу в мікрокристалах, то концентрацію субстрату можна довести до 400 г / л і отримати вихід 80 - 90%.

Таким чином, речовина S Рейхштейна (кортикостерон) під дією бактерій роду Curvularia lunata піддається біологічної трансформації в кортизол або гідрокортизон, який в свою чергу під дією бактерій роду Arthrobacter simplex піддається биоконверсии, результатом якої є утворення преднізолону.

При модифікації прегнана отримують багато фармакологічно цінні кортикоїди, гестагени і анестезуючі засоби стероїдної природи. Їх

виробництво засноване на проведенні широкого спектра перетворень, здійснюваних мікробами.

Іншою важливою групою сполук, модифікуються за допомогою мікроорганізмів, є андростан і естрани. Їх застосовують в промисловому синтезі статевих гормонів і мінералокортикоїдних з'єднань. Прикладом такого роду служить перетворення дріжджами 4-андростен-3,17-діона в тестостерон. Все більшого значення набуває процес окисного розщеплення бічного ланцюга С19-стероїдів: він дозволяє використовувати дешеві стероїди для виробництва попередників, які йдуть на синтез стероїдів, вкрай потрібних фармакологам. І в цьому випадку доводиться проводити хімічну модифікацію, щоб запобігти руйнуванню «скелета» молекул стероїдів. Вона полягає в гидроксилировании по положенню С9і направляє процес мікробної перебудови структур на руйнування бічних ланцюгів. Так, холестерол або його солі перетворюються в 4-холестен-3-он і 1,4-андростадіен-3,14-діон.

Мікроорганізми знаходять також застосування при виробництві сировини для отримання стероїдів. Таким сировиною є стерини; їх основними джерелами служать діосгенін з коренів Ялкала, стигмастерин і ситостерин, що екстрагуються з макухи соєвих бобів. При цьому необхідно отщепить бічний ланцюг молекули рослинних стеринів, у ряді фармацевтичних компаній виявили, що для цього економічно вигідно використовувати мікобактерії. Деякі штами мутантів мікобактерій не здатні завершити розкладання молекули стерину, вони-то і викликають накопичення проміжних продуктів, зручних для синтезу стероїдних гормонів. Всі ці вдосконалення, особливо пов'язані з використанням мікроорганізмів, поступово знизили ціну кортизону.

Промислове виробництво стероїдів постійно зростає, щоб задовольняти зростаючий попит на них у зв'язку з появою нових сфер застосування (наприклад, в області лікування гормональних недостатностей, шкірних хвороб, алергічних і запальних процесів). У 1978 р в світі проводилися чотири основних стероїду (альдостерон, кортизон, преднізон, преднізолон) загальною вартістю 300 млн. Доларів.

Іноді для биоконверсии потрібні змішані культури або послідовне додавання мікробних штамів або видів, кожен з яких здійснює специфічну стадію биоконверсии.

Використання іммобілізованих клітин, більш стабільних, ніж ферменти або клітинні культури, дає можливість підвищувати ефективність біоконверсії або зменшувати її вартість. Це може також допомогти у вирішенні проблем, пов'язаних з нерастворимостью субстратів, таких як стероїди.

Використання культури рослинних тканин для отримання стероїдних сполук.

На основі культур рослинних тканин було виділено понад 50 різних стероїдних сполук: □-ситостерин, стигмастерин, діосгенін, холестерин, тігогенін, гітогенін, 24-метіленхолестерін і інші.

Види Діоскора інтенсивно вивчаються в культурі тканини в якості можливих продуцентів стероїдних сапонінів. Діосгенін, що представляє інтерес як вихідної речовини для виробництва гормональних препаратів, виділений з культур тканин видів Dioscorea, D. deltoidea, D. tokoro, D. composita, D. floribunda, Solanum xanthocarpum, S. laciniatum і інші. Зміст диосгенина в культурах тканин в залежності від походження і умов культивування рослин по-різному: 1,33% в культурах бульбове походження D. floribunda; 3,8% в культурі тканини D. Deltoidea, що росла в хемостате.

В даний час намітився перехід до промислових способам культивування тканин D. Deltoidea. Швидкість зростання культури D. deltoidea в ферментере досягла 0,55 г / л в день, максимальна продуктивність за змістом диосгенина - 12 мг на 1 л культуральної середовища за один день в разі двухстадийного процесу (7,8% від маси сухої тканини).

В сумі сапоніни, виділені з калусних тканин D. deltoidea, володіли фармакологічної активності, аналогічної активності стероїдних сапонінів з интактного рослини.

Роботи вчених з культурами тканин, що продукують стероїдні сполуки, внесли великий вклад у вивчення біосинтезу цих сполук. Використовуючи мічені попередники (14С-ацетат, 14С-мевалоновую кислоту, 14С-2,3-оксідосквален, 4-14С-холестерин та інші сполуки) було встановлено, що ключовим попередником сапонінів є циклоартенол, а також те, що гидроксилированию кільця А в біосинтезі йоногеніна і токорогеніна передує гидроксилирование бічній ланцюжка холестерину.

В результаті комплексу таких досліджень запропонована наступна послідовність біосинтезу стероїдних сапонінів: мевалонат-циклоартенол-холестерин-3, 16, 26-трігідроксіхолест-5-ен-3, 16, 22, 26-тетрагідроксіхолест-5-ен-діосгенін (йоногенін) - токорогенін.

Питання для самоконтролю

1. Які етапи включать отримання трансгенних тварин?
2. Проведіть аналіз технології отримання еритропоетину і вкажіть методи межоперационного контролю.
3. За якими параметрами проводять контроль якості гормональних препаратів?
4. Апаратурно-технологічна схема виробництва гормонів.
5. Стероїдні гормони, будова, біологічна роль в організмі.
6. Традиційні джерела отримання стероїдних гормонів.
7. Штами мікроорганізмів, що володіють здатністю до трансформації (биоконверсии) стероїдів. Конкретні реакції биоконверсии стероїдів. Підходи до вирішення селективності процесів біоконверсії.

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. *Скласти словник основних понять з теми*
2. *Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми*:

Основні завдання	**Вказівки**	**Відповіді**
1	**2**	**3**
Фармацевтична біотехнологія рослин. Культивування клітин та тканин рослин. Отримання біологічно активних сполук з використанням культур рослинних клітин.	Розкрити питання	Краснопольский Ю.М.Фармацевтическая біотехнология: Производство биологически активных ве-ществ / Ю.М. Краснопольский, Н.Ф. Клещев –Харьков: НТУ«ХПИ»,Ч.1.2012. – 304с. С. 63

II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті

III. Тестові завдання для самоконтролю

1.Ослабленіе обмежень на використання в промисловості мікроорганізмів-рекомбінантний, продукції-ціруючіхгормони людини, стало можливим завдяки:

а) вдосконалення методів ізоляції генно-інженерних рекомбинантов від навколишнього середовища;

б) підвищення кваліфікації персоналу, що працює з рекомбінантов;

в) встановленої експериментально слабкою життєздатності рекомбінантов;

г) експериментальному підтвердженню обов'язкової втрати чужорідних генів.

2. До специфічних білків гормонів відносяться:

А) інсулін, ангіотензин, окситоцин, меланотропін

Б) ангіотензин, меланотропін, цитохром Р-450, ДНК-полімераза

В) тільки окситоцин інсулін

Г) тільки меланотропініоксітоцін

3. Основна перевага ферментативної біоконверсії стероїдів перед хімічної трансформацією складається:

1) в доступності реагентів;

2) в вибірковості впливу на певні функціональні групи стероїду;

3) в скороченні часу процесу;

4) в отриманні принципово нових з'єднань;

4. До основних представників стероїдів відносяться:

1) кортикостероїди, прогестогени, естрогени і андрогени;

2) убіхінон, пантотенова кислота, естрогени і андрогени;

3) кортикостероїди, прогестогени, тромбоксани, простоніїди, аланін;

4) жоден з перерахованих;

5. Кортикостероїди містять при С-17:

1) аміногрупу;

2) гідроксізамещенную ацетильную групу;

3) кільце ароматичне;

4) карбонильную або гідроксильну групи, а їх модифіковані аналоги - алкільну або етінільную групу;

6. В якості вихідної сировини для виробництва стероїдних препаратів використовуються:

1) стерини рослин (клас фитостеринов);

2) ергостерину;

3) стигмастерин;

4) всі відповіді вірні;

Компетенції: ПК-3

7. Речовина s Рейхштейна може бути отримано з:

1) диосгенина;

2) соласодіна;

3) преднізолону;

4) целюлози;

Компетенції: ПК-3

8. «Речовина s» Рейхштейна служить вихідним продуктом для 11бета-гідроксилювання при мікробіологічному синтезі:

1) андрогенів;

2) гідрокортизону (кортизолу) і його синтетичних аналогів: преднізолону та дексаметазону;

3) гідрокортизону (кортизолу) і його синтетичних аналогів: діогесніна ітромбоксану;

4) кортексолона;

9. Присутність гідроксильних груп в ядрі циклопентанпергідрофенантрену обумовлює фармакологічну активність для більшості стероїдних гормонів в положеннях вуглецевого атома:

1) С-3, С-11, С-16, С-17;

2) С-3;

3) С-3, С-13, С-5, С-12, С-14;

4) С-4, С-5, С-7, С-10, С-11, С-16;

10. Фармацевтична підприємство освоює випуск новой продукції. В якому розділі промислового технологічного регламенту опісані Зовнішній вигляд и фізикохімічні Властивості готового продукту:

A Інформаційні матеріали

B. Виклад технологічного процесса

C. Характеристика сировини, матеріалів и напівпродуктів

D Характеристика допоміжного сировини и матеріалів

E. Характеристика кінцевого продукту виробництва

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

A. Опис стадій технологічного процесса и 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

12. Вкажіть аналітичний нормативний документ, что встановлює вимоги до складу препарату та процесса его виробництва:

A. Галузевий стандарт (ОСТ)

B. Технічний регламент

C. Державний стандарт (ГОСТ)

D Технологічний регламент, фармакопейна стаття

E. Технічні умови

13. У промисловотехнічному відділі Розробляють технічний регламент. На виробництві замінілі 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

14. На фармацевтичних підприємстві виготовляють різні готові лікарські засоби согласно з технологічними регламентами. В течение которого терміну промисловий регламент є дійснім:

A 5 років

B. 3 роки

C. 8 років

D. 1 годину

E. 6 місяців

15. Нормативний документ, в якому Встановлені вимоги до конкретної продукції та послуг, что регулює отношения между постачальником и Споживачем. Який документ відповідає цьом визначення:

A. Стандарт;

B. Технічні умови;

C. Технічний регламент;

D Технологічний регламент;

E. Методичні вказівки.

16. 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. необходимость валідації.

17. Витратні коефіцієнт це:

A. Відношення масі матеріальніх Втрата до масі вихідних матеріалів.

B. Кількість Речовини, что вікорістовується 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 Втрата и віхідного матеріалу

18. Валідація це поняття, что відноситься до GMP и что означає:

A. Контроль за роботою ВТК підприємства.

B. Рентабельність підприємства.

C. Що система працює так, як и передбачало.

D Стерільності продукції.

E. Перевірку якості ГЛЗ.

19. Правила GMP регламентують:

A. Необходимость валідації.

B. Фармацевтична технологію.

C. Вимоги до будівель та приміщень фармвіробніцтва.

D Вимоги до персоналу.

E. Всі відповіді вірні.

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

1.Яка роль гормону росту (соматотропіну) в організмі людини? Опишіть структуру гормону.

2.Опишіть лінії клітин, які використовуються для отримання еритропоетину.

3. Проведіть аналіз технології отримання рекомбінантного інсуліну і вкажіть методи межоперационного контролю.

6.Рекомендована література:

Основна

1. Краснопольский Ю.М., Звягинцева О.В. Фармацевтическая биотехнология. Аспекты фармацевтической химии. Ю.М. Краснопольский, О.В. Звягинцева. – Харьков: НТУ «ХПИ», 2018. – 248 с.

2. S. Spada. G. Walsh Directory of Approved Biopharmaceutical Products 1st Edition . – CRC Press, 2019. – 336 p.

3. C. Kokare PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY 1st Edition. – Nirali Prakashan, 2017. – 274.

4. Лихач А. В. Промислова біотехнологія / А. В. Лихач. – МНАУ. – 2016. – 116 с.

5. Краснопольский Ю.М., Звягинцева О.В. Фармацевтическая биотехнология. Аспекты фармацевтической химии. Ю.М. Краснопольский, О.В. Звягинцева. – Харьков: НТУ «ХПИ», 2018. – 248 с.

6. 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.