

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ И БИОИНФОРМАТИКИ

Методические рекомендации для обучающихся к практическим занятиям по дисциплине:
«Иммунобиологические и генотерапевтические препараты»

Тематический блок: **Иммунобиологические лекарственные препараты**

Тема занятия:

История применения биологических лекарственных препаратов, их место в медицине и фармацевтике. Производство биологических лекарственных препаратов и фармакологическая безопасность страны. Биологические лекарственные препараты: классификация, применение в медицине. Представители этой группы в перечнях лекарственных препаратов для медицинского применения.

Фармацевтический факультет

1. ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ

- научиться анализировать действие биологических лекарственных препаратов по совокупности их фармакологических свойств, механизмов и локализации действия;
- научиться общим принципам производства биологических лекарственных препаратов и принципам соблюдения фармакологической безопасности страны;
- научиться оценивать риски возникновения контаминации исходного сырья и материалов, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией;
- ознакомиться с процессом государственной регистрации биологических лекарственных препаратов и рассмотреть проблемы регулирования и производства генных и клеточных продуктов в РФ;

2. ЗАДАЧИ

- Для групп биологических лекарственных препаратов (БЛС) изучить:
 - классификацию биотехнологических лекарственных препаратов;
 - состав биологических лекарственных средств;
 - основные механизмы действия и применение в медицине биопрепаратов.
- Изучить особенности разработки и производства биологических препаратов:
 - способы интеграции гена в геном клетки биоматериала (электропорация, вирусный вектор)
- Изучить основные термины и определения, используемые в процессе создания биопрепаратов:
- Изучить общие требования к производству БЛС.

3. НА ЗАНЯТИИ ОТРАБАТЫВАЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ И УМЕНИЯ

- умение классифицировать БЛС исходя из механизма действия, способов применения;
- умение анализировать возможности применения БЛС;
- умение анализировать риски возникновения контаминации исходного сырья и материалов, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией при производстве и применении БЛС.

4. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЙ:

Место проведения: учебная аудитория кафедры фармакологии и биоинформатики.

Время проведения: часть 1 –2 АЧ

Формируемые компетенции: УК-1.1.3, УК-1.2.1, УК-1.2.2, УК-1.2.3., УК-1.3.1, УК-1.3.2., УК-6.1.1., УК-6.2.1, УК-6.2.2, УК-6.3.1, УК-6.3.2, УК-6.3.3, УК-6.3.4, ОПК-1.1.1., ОПК-1.2.1, ОПК-1.2.2., ОПК-1.3.1, ОПК-6.1.1, ОПК-6.2.1, ОПК-6.3.1, ПК-7.1.1, ПК-7.2.1, ПК-7.3.1.

4.1 Технологическая карта занятия

Часть	№	Этап занятия	Время
1	1	Проверка присутствующих студентов на занятии, режим занятия, тема занятия.	5 мин
	2	Проверка исходного уровня знаний студентов (письменный опрос).	10 мин
	3	Опрос по теме занятия.	45 мин
	4	Самостоятельная работа студентов (по рецептуре с разбором наиболее сложных рецептов (если есть в теме), разбор ошибок врачебных рецептов, выписанных студентами; работа с синонимами).	15 мин
	5	Проверка самостоятельной работы	5 мин
	6	Подведение итогов занятия. Задание на следующее занятие.	5 мин
	7	Уборка рабочих мест.	5 мин

4.2 Демонстрации

1. Демонстрация рекламных проспектов по данной теме при опросе по теме занятия.

4.3 План занятия

4.3.1 Занятие начинается со вступительного слова преподавателя, формулировки цели занятия и ответов на вопросы студентов.

Во вступительном слове преподавателя обратить внимание студентов на то, что в конце второго тысячелетия появились препараты совсем нового типа — лекарства на основе биологических молекул. Биологические лекарства (главным образом моноклональные антитела оказались более специфичными и обеспечили возможность «нацеливания» на прежде недоступные мишени (за счет белок-белковых взаимодействий), что привело к появлению новых успешных способов лечения в ревматологии и онкологии. Такие преимущества способствовали более широкому внедрению биопрепаратов, и в скором времени эти лекарства обрели за счет своей эффективности немалую популярность, что уже сегодня позволило им занять значимую долю фармацевтического рынка. И всё же, как и малые молекулы, биологические молекулы-лекарства имеют и недостатки, антитела, например, не способны из-за своего размера проникать в клетки, и потому их терапевтическое действие ограничивается в основном внеклеточными белками, такими как гормоны, факторы роста, другие антитела, клеточные рецепторы и пр. Но поскольку наука не стоит на месте, сегодня мы наблюдаем, как медицина и лекарственная терапия смело выходят за рамки традиционной фармацевтики, и на арене клинических исследований появляется всё больше новых терапевтических модальностей, в авангарде которых так называемая передовая терапия: генная и клеточная терапии.

Значение темы в системе подготовки и деятельности провизора:

- информирование населения по вопросам применения БЛС;
- заострить внимание провизоров о запрете отпуска аптечными организациями лекарственных препаратов (п. 5,6 постановления Правительства РФ от 22.12.2011 № 1081 «О лицензировании фармацевтической деятельности»)

4.3.2 Проверка исходного уровня знаний (письменный опрос).

4.3.3 Разбор теоретического материала

План разбора теоретического материала

1. Биологические лекарственные препараты

- *классификация БЛС.*
- *общая характеристика биотехнологических и генотерапевтических ЛП. Отличия в применении.*
- *состав БЛС.*
- *особенности БЛС.*
- *мишени действия БЛС (общие механизмы).*
- *способы интеграции гена в геном клетки биоматериала.*

2. Основные термины и определения использующиеся в процессе создания биопродуктов:

- *адьювант;*
- *антиген/антитело;*
- *банк клеток, главный банк клеток, клеточный запас, клеточная культура. клетки хозяина; рабочий банк клеток, клеточный запас, плаزمиды;*
- *биологическая фармацевтическая субстанция, вспомогательные в-ва;*
- *вектор/вирусный вектор;*
- *пассаж, перенос генов;*
- *штамм-продуцент;*
- *чистая культура, экспрессирующая конструкция*
- *уровень биологической опасности.*

3. Общие требования к производству БЛС

- ✓ *культивирование клеток или экстракция материала из живых организмов*
- ✓ *вариабельность биологических процессов, непостоянство спектра и природы сопутствующих продуктов*
- ✓ *безопасность биологических лекарственных препаратов. Строгий контроль исходных материалов, оценка рисков контаминации исходного сырья и исходных материалов (особое внимание уделяется риску, связанному с контаминацией возбудителями губчатой энцефалопатией животных (ОФС "Уменьшение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении лекарственных средств") и латентными вирусами (ОФС "Вирусная безопасность").*
 - ✓ *предотвращение нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или большого числа генераций, производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток или размножением в эмбрионах, тканях и органах животных, должно быть основано на системе главной и рабочей посевных культур и (или) банков клеток.*
 - ✓ *количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и биологической фармацевтической субстанцией либо лекарственным препаратом должно соответствовать требованиям спецификаций в регистрационном до-сье или протоколе клинических исследований. Посевные культуры и банки клеток необходимо создавать, хранить и использовать таким образом, чтобы риск их контаминации или изменения был минимальным (например, хранить в герметичных контейнерах в жидком азоте). Создание систем посевных культур и банков клеток, включая главные и рабочие посевные культуры, должно являться частью управления жизненным циклом БЛС и проводиться в надлежащих условиях.*
 - ✓ *используемые в процессе производства клетки и материалы биологического происхождения должны быть охарактеризованы и соответствовать требованиям микробиологической и вирусной безопасности в соответствии с ОФС "Требования к клеточным культурам-субстратам производства биологических лекарственных препаратов".*

4. Условия обеспечения качества БЛС.

✓ в производстве используют только изученные, генетически стабильные производственные штаммы микробов, охарактеризованные и депонированные в официальных коллекциях, ежегодно контролируемые по всем биологическим свойствам, в соответствии с регламентированными требованиями; при этом генетическая стабильность производственного штамма является критерием, ограничивающим число пассажей микроба

✓ используют адекватные питательные среды, обладающие высокими ростовыми свойствами (сырье, реактивы и реагенты, используемые при производстве питательных сред, должны иметь сертификаты, подтверждающие их качество);

✓ используют культуры клеток, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, депонированные в официальных коллекциях и разрешенные к использованию для производства (при культивировании клеток не допускается использование нативной сыворотки крови человека, а также антибиотиков группы пенициллина)

✓ животные и птицы, куриные эмбрионы, используемые для производства БЛП, получают из хозяйств, благополучных в отношении бактериальных, вирусных, прионных и других болезней, опасных для человека, что подтверждается ветеринарными свидетельствами и справками ветеринарной лаборатории о санитарном состоянии поголовья, включающими микробиологические и биохимические контроли (ОФС "Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные");

✓ при производстве БЛП из плазмы и клеток крови и органов человека должны соблюдаться требования, предъявляемые к состоянию здоровья донора (ОФС "Лекарственные препараты из плазмы крови человека");

✓ - БЛП, в состав которых входят донорские ткани или клетки, должны соответствовать требованиям законодательства Российской Федерации в части прослеживаемости, уведомления уполномоченного федерального органа исполнительной власти о неблагоприятных реакциях и клинических случаях в ходе терапии, а также в части технических требований по идентификации, обработке, предохранению, хранению и транспортировке донорских тканей и клеток.

5 Стадии исследований биологического препаратов

✓ Доклинические. Проводятся испытания как *in vitro*, так и *in vivo*. Оценивается активность препарата, его токсичность, минимальные токсические дозы, проявления токсичности с течением времени, связываемость с рецептором

✓ Клинические. Проводятся при участии широких групп людей. Оценивается эффективность использования, побочные и нежелательные эффекты.

*схема регистрации биопрепарата схожа с лекарственным средством, полученным в результате химического синтеза. Только собрав исчерпывающее досье, препарат допускается к регистрации.

6 Процесс государственной регистрации биологических лекарственных препаратов

✓ рассмотреть проблемы регулирования и производства генных и клеточных продуктов в РФ.

4.3.4 Самостоятельная работа:

1. Провести поиск и выписать новых терминов и определений. Заносятся в рабочие тетради студентов. Список приведен в приложении 1.
2. Работа с рекламными проспектами лекарственных средств по данной теме.

4.3.5 Проверка выполнения самостоятельной работы.

4.3.6 Подведение итогов занятия. Ответы на вопросы.

4.3.7 Заключительное слово преподавателя.

Составитель,
профессор, д.б.н.

М.П. Воронкова

Перечень рекомендуемой литературы, включая электронные учебные издания:

1. Харкевич Д. А. Фармакология : учебник / Харкевич Д. А. - 11-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 755, [5] с. : ил. - Текст: непосредственный.
2. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. - 13-е изд., перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 752 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-6820-3. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468203.html>
3. Фармакология : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. - 6-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1104 с. - ISBN 978-5-9704-6819-7. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468197.html>
4. Майский, В. В. Фармакология с общей рецептурой : учебное пособие / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 240 с. - ISBN 978-5-9704-4132-9. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970441329.html>
5. Аляутдин, Р. Н. Фармакология. Ultra light : учеб. пособие / Р. Н. Аляутдин. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 584 с. - ISBN 978-5-9704-1985-4. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970419854.html>
6. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев [и др.]. - Москва : ГЭОТАР Медиа, 2020. - 920 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5616-3. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>
7. Онкология : учебник / под ред. С. Б. Петерсона. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 288 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-4704-8. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970447048.html>
8. Онкология / под ред. Чисова В. И., Давыдова М. И. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1072 с. - ISBN 978-5-9704-3284-6. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970432846.html>
9. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Т. 1 : учебник / под ред. Зверева В. В., Бойченко М. Н. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 448 с. - ISBN 978-5-9704-5835-8. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458358.html>
10. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Т. 2 : учебник / под ред. Зверева В. В., Бойченко М. Н. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 472 с. - ISBN 978-5-9704-5836-5. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458365.html>
11. Этиотропная терапия острых вирусных инфекций у детей : учеб. пособие для спец. 06010365 "Педиатрия" / Крамарь Л. В., Арова А. А., Желудков Ю. А. и др. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2012. - 156 с. - Текст: непосредственный.
12. Иоанниди Е. А. Хронические вирусные гепатиты В, D и С : этиопатогенез, эпидемиология, клиника, лечение и профилактика : учеб. пособие / Иоанниди Е. А., Божко В. Г., Беликова Е. А., Александров О. В. ; ВолгГМУ Минздрава РФ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2016. - 71, [1] с. : табл. - Текст : электронный // ЭБС ВолгГМУ : электронно-библиотечная система. - URL: http://library.volgmed.ru/Marc/MObjectDown.asp?MacroName=%D5%F0%EE%ED%E8%F7_%E2%E8%F0%F3%F1_%E3%E5%EF%E0%F2%E8%F2%FB_2016&MacroAcc=A&DbVal=47
13. Kharkevitch D.A., Pharmacology / Kharkevitch D.A. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 672 с. - ISBN 5-9704-0264-8 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN5970402648.html> (дата обращения: 28.02.2020). - Режим доступа : по подписке.

Перечень профессиональных баз данных, информационных справочных систем, электронных образовательных ресурсов, рекомендуемых для подготовки:

1. <http://vrachirf.ru/> - Информационный портал Врачи России
2. <https://pharmarf.ru> – информационный портал Фарма России
3. <https://www.rlsnet.ru/> - РЛС (регистр лекарственных средств России) (информационная справочная система)
4. <http://www.drugs.com> - Информационная база о лекарственных препаратах (информационная справочная система)
5. <https://grls.pharm-portal.ru/> - государственный реестр лекарственных средств.
6. <http://elibrary.ru> – Электронная база, электронных версий периодических изданий на платформе Elibrary.ru (профессиональная база данных)
7. <http://www.consultant.ru/> – Справочно-правовая система «Консультант-Плюс» (профессиональная база данных)