



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

PATVIRTINTA
Kauno medicinos universiteto
Senato 2007 m. spalio 19 d.
Nutarimu Nr. 25-09-02-01

ATNAUJINTA
2023 m. gegužės 8 d.

BIOTECHNOLOGINIAI VAISTAI

DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO PROGRAMA

Dalyko programos koordinatorius:
Klinikinės farmacijos katedra prof., dr. Vitalis Briedis

parašas

Padaliniai, dalyvaujantys dalyko programoje:
Klinikinės farmacijos katedra, vedėjas prof. dr. Vitalis Briedis

parašas

Kaunas, 2023 m.

Dalyko programos duomenys

Mokslų sritis	Medicinos ir sveikatos mokslai
Mokslo kryptis (kodas)	Farmacija – M 003
Dalyko pavadinimas	Biotechnologiniai vaistai
Programos apimtis	160 val. (6 ECTS kreditai)
Paskaitos	28 val.
Seminarai	36 val.
Konsultacijos tyrimų tema	8 val.
Savarankiškas darbas	80 val.
Žodinis pranešimas ir egzaminas	8 val.

Dalyko programos rengimo grupė

Eil. Nr.	Pedagoginis vardas, vardas, pavardė	Pareigos	Telefonas (darbo)	Elektroninio pašto adresas
1	Prof. Vitalis Briedis	profesorius	327291	Vitalis.Briedis@lsmu.lt
2	Lekt. dr. Modestas Žilius	lektorius	327291	Modestas.Zilius@lsmu.lt
3	Lekt. dr. Indrė Šveikauskaitė-Radučienė	lektorė	327291	Indre.Sveikauskaite-Raduciene@lsmu.lt
4	Lekt. dr. Agnė Mazurkevičiūtė	lektorė	327291	Agne.Mazurkeviciute@lsmu.lt

Dalyko programos aprašas:

1. Dalyko programos poreikis. Biotechnologinių preparatų gamyba remiasi naujausiais šiuolaikinių mokslų pasiekimais: genų inžinerijos, molekulinės diagnostikos ir molekulinės biologijos, mikrobiologijos, biochemijos bei farmacinių technologijų. Vaistinių preparatų gamyboje vis plačiau taikomi biotechnologiniai procesai atveria naujas farmacinių produktų kūrimo ir gamybos galimybes. Programos „Biotechnologiniai vaistai“ poreikis grindžiamas būtinumu farmacijos mokslininkams visapusiškai išmanyti teorinius biotechnologijų pagrindus, žinoti, suprasti ir tinkamai taikyti biotechnologinius procesus vaistų kūrimo ir gamybos srityse. Farmacijos mokslininkai privalo turėti pakankamai teorinių žinių ir praktinių gebėjimų, kad galėtų sekti ir vertinti naujausias mokslo ir praktines naujoves vaistinių preparatų kūrimo srityje.
2. Dalyko programos tikslai. Pagrindinis programos „Biotechnologiniai vaistai“ tikslas suteikti farmacijos doktorantūros studijų studentams žinių apie pagrindinius biotechnologijos procesus ir jų taikymą biotechnologinių preparatų gamyboje, padidinti doktorantų kompetenciją biotechnologinių preparatų kūrimo srityje ir jų gebėjimus įgyti bei pritaikyti tarptautinio lygio mokslines žinias, reikalingas taikomajam mokslui, verslui ir šalies ūkiui. Asmenys, sėkmingai baigę doktorantūros programos „Biotechnologiniai vaistai“ studijas, galės sekti ir įvertinti mokslo ir praktikos naujoves, įsisavinti modernių biotechnologijų principus, dalyvauti biotechnologiniais metodais gaunamų vaistų kūrime, vystyme ir kokybės užtikrinime.
3. Dalyko programos sandara, turinys ir studijų metodai.

Doktorantūros programos „Biotechnologiniai vaistai“ studijos apima paskaitas, seminarus, konsultacijas, savarankiško darbo rengimą ir viešą pristatymą bei egzaminą.

Studijų dalyko programos sandara

Studijų kursą sudaro: paskaitos (17,5 proc.), seminarai ir praktiniai užsiėmimai (22,5 proc.), kontroliniai darbai (5 proc.), konsultacijos (5 proc.) ir savarankiškas darbas (50 proc.).

Studijų dalyko programos turinys

Doktorantūros programos „Biotechnologiniai vaistai“ studijų turinį sudaro žinios apie biotechnologijos mokslą, biotechnologinių tyrimų tikslus, biotechnologinių procesų taikymą vaistų technologijų srityje. Studijuojama prokariotinių ir eukariotinių ląstelių sandara, DNR biotechnologija, RNR ir baltymų sintezė, bendroji biotechnologinio proceso charakteristika, biotechnologijų pagalba pagamintų valymas ir gryninimas, produktų kokybės vertinimo principai. Suteikiamos žinios apie biotechnologinių vaistų, gautų pritaikant biologines sistemas, gamybą, antibiotikų biotechnologiją, fermentų, ląstelių biologinių vaistų, augalinės kilmės biotechnologinių preparatų gamybą.

Seminarų metu aptariami genų klonavimo, bakterijų transformacijos, producentų stabilumo vertinimo metodai, atliekama jų analizė ir daromos išvados.

Studijų metodai:

Paskaitos (28 val.), seminarai (36 val.) ir konsultacijos (8 val.), studentų savarankiškas darbas (80 val.), žodinio pranešimo pristatymas ir egzaminas (8 val.).

TEORINĖ DALIS

Eil. Nr.	Paskaitos pavadinimas	Trukmė	Dėstytojas
1.	1. Biotechnologijos šiuolaikinė samprata. 1.1.Rekombinantinė DNR technologija. 1.2.Monokloniniai antikūnai. 1.3.Naujos biotechnologijų pritaikymo sritys (priešprasmė technologija, transgeniniai terapiniai produktai, genų terapijos produktai) 1.4.Šiuolaikinė biotechnologijos pramonė. 1.5.Biotechnologijos produktų reguliaciniai aspektai. 1.6.Terapinių biotechnologinių produktų imunogeniškumas 1.7.Struktūra grįstas kryptingas vaistinių medžiagų kūrimas	2 val.	Prof. V.Briedis
2.	2.Baltymų vaistinių medžiagų struktūra ir jų analizės metodai. 2.1.Peptidų ir baltymų struktūros ypatumai. 2.2.Baltymų konformacijos. 2.3.Analitiniai metodai 2.4.Elektroforezė 2.5.Spektroskopijos metodai 2.6.Chromatografijos metodai 2.7.Terminė analizė 2.8.Biologiniai ir imuniniai tyrimo metodai 2.9.Kiti peptidų ir baltymų tyrimo metodai	2 val.	Prof. V.Briedis
3.	3.Terapinių peptidų ir baltymų nestabilumo priežastys ir stabilizavimo būdai. 3.1.Fizinio nestabilumo pasireiškimai (denatūracija, agregacija, adsorbcija)	2 val.	Lekt. Dr. Modestas Žilius

	3.2.Cheminio nestabilumo pasireiškimai (oksidacija, hidrolizė, deamidinimas, racemizacija, β-eliminacija, disulfidinių tiltelių mainai). 3.3.Terapinių peptidų ir baltymų nestabilumą sukeliantys veiksniai. 3.4. Terapinių peptidų ir baltymų stabilizavimo būdai (PEGilimas, liofilizacija). 3.5. Pagalbinių medžiagų panaudojimas terapinių peptidų ir baltymų stabilizavimo proceso metu.		
4.	4. Bendroji biotechnologinio proceso eiga ir procedūros. 4.1. Transformuotų ląstelių sukūrimas ir produktyvaus klono atranka 4.2. Kultivavimo būdai ir etapai. 4.3. Ląstelių mitybinės terpės ir jų sudėtis. 4.4. Biotechnologinių preparatų gamybos įranga. Bioreaktoriai. 4.5. Kultivavimo proceso efektyvumo didinimas. 4.6. Ląstelių kultivavimo metu naudojamos kontrolės sistemos 4.7. Baltyminių produktų išskyrimas ir gryninimas 4.8. Farmacinio produkto gamyba	2 val.	Lekt. Dr. Modestas Žilius
5.	5. Terapinių peptidų ir baltymų produktų preformulavimas ir formulavimas 5.1. Proformulavimo etapo tyrimai 5.2. Formulotės kūrimas ir vystymas 5.3. Buferinės sistemos, pH, baltyminių vaistinių medžiagų tirpumo ir konservantų parinkimas 5.4. Talpyklių pritaikymas produktui 5.5. Terapinių peptidų ir baltymų produktų gamyboje naudojamos pagalbines medžiagos 5.6. Prognostiniai suderinamumo ir stabilumo tyrimai 5.7. Peptidų ir baltymų nestabilumo pasireiškimas	2 val.	Prof. V.Briedis
6.	6. Terapinių peptidų ir baltymų produktų liofilizacija. 6.1. Liofilizacijos proceso pritaikymas biotechnologinių produktų gamyboje. 6.2. Temperatūrinių režimų pasirinkimas 6.3. Liofilizacijos sukeltų terminių kitimų tyrimai 6.4. Baltymų denatūracija liofilizacijos proceso metu. 6.5. Liofilizuojamų produktų formulavimo strategijos 6.6. Liofilizacijos ciklas	2 val.	Prof. V.Briedis
7.	7. Rekombinantinėmis technologijomis gaminamos vakcinos. 7.1. Vakcinų klasifikacija 7.2. Vakcinų priedai	2 val.	Prof. V.Briedis

	7.3. Subvienetų vakcinos 7.4. DNR vakcinos 7.5. Terminio šoko proteinai 7.6. Šiuolaikinių vakcinų formuluotės (liposomos, mikrosferos, ir kt.) 7.7. Imuninis atsakas į vakcinų poveikį 7.8. Imunizacijos keliai		
8.	8. Biologiškai panašių vaistų reguliaciniai mechanizmai. 8.1. Biopanašių vaistų charakteristika. 8.2. Biopanašių vaistų reguliacinė bazė ES.	4 val.	Lekt. Dr. Indrė Šveikauskaitė-Radučienė
9.	9. Terapinių peptidų ir baltymų produktų imunogeniškumas. 9.1. Imuninis atsakas 9.2. Antikūnų susidarymą kaip atsaką į terapinius baltymus lemiantys veiksniai 9.3. Monokloninių antikūnų sukulto imuninio atsako specifika 9.4. Imunogeniškumo problemos sprendimo būdai 9.5. Biotechnologinių produktų imunogeniškumo tyrimai	2 val.	Prof. V.Briedis
10.	10. Augalinės kilmės biotechnologiniai preparatai. 10.1. Izoliuotų augalų ląstelių, audinių ir organų kultūros, 10.2. Izoliuotų augalų ląstelių ir audinių kultivavimo ypatumai. 10.3. Izoliuotų ląstelių ir audinių kultivavimo metodai.	4 val .	Lekt. Dr. Agnė Mazurkevičiūtė

TEORINĖ-PRAKTINĖ DALIS

Eil. Nr.	Seminaro temos pavadinimas	Trukmė	Dėstytojas
1.	Biotechnologinių/biologinių produktų kokybės vertinimas ir priimtino kriterijai (I) • Biotechnologinių/biologinių produktų specifikacijos • Produktų charakterizavimas (fizikinės-cheminės savybės, biologinis aktyvumas, imunocheminės charakteristikos, grynumas ir priemaišos, kiekybinis vertinimas) • Analitinių metodų ypatumai • Technologinių procesų kontroliavimas • Ph. Eur. reglamentuojami kokybės rodikliai • Produktų stabilumo vertinimas • Statistinis rezultatų vertinimas	3 val.	Prof. V.Briedis

2.	Biotechnologinių/biologinių produktų kokybės vertinimas ir priimtumo kriterijai (II) • Specifikacijų pagrįstumas • Vaistinės medžiagos specifikacija (apibūdinimas, tapatybė, grynumas ir priemaišos, stiprumas, kiekybinis vertinimas) • Farmacinio produkto specifikacija (apibūdinimas, tapatybė, grynumas ir priemaišos, stiprumas, kiekybinis vertinimas, bendrieji testai, specialūs tyrimai ir jų taikymo atvejai)	3 val.	Prof. V.Briedis
3.	Biotechnologinių/biologinių produktų virusinio saugumo vertinimas. • Galimi virusinės kontaminacijos šaltiniai • Ląstelių linijų kvalifikavimas • Rekomenduojami virusų nustatymo testai (pagrindiniame ląstelių banke, darbiname ląstelių banke) • Rekomenduojami virusų identifikavimo testai (retrovirusų nustatymo testas, in vitro tyrimai, in vivo tyrimai, antikūnų gamybos testai) • Virusų pašalinimo tyrimai • Virusų šalinimo procedūrų veiksmingumo tyrimai	3 val.	Prof. V.Briedis
4.	Raiškos konstrukto analizė ląstelėse, produkuojančiose baltyminius produktus • Raiškos konstrukto analizės pagrįstumas ir racionalumas • Raiškos sistemos charakterizavimas. Ląstelių klonas pagrindiniam ląstelių bankui suformuoti • Ląstelių bankai • Kokybiniai pagrindinio ląstelių banko ir darbinio ląstelių banko rodikliai	3 val.	Prof. V.Briedis
5.	Biotechnologinių/biologinių produktų stabilumo tyrimai • Tyrimo objektų atranka (vaistinės medžiagos, tarpiniai produktai, farmaciniai produktai) • Pavyzdžių paruošimas • Stabilumą patvirtinantys tyrimai (stiprumas, grynumas, molekulinis charakterizavimas ir kt) • Stabilumo tyrimo sąlygos (temperatūra, drėgmė, stresinės sąlygos, šviesa) • Liofilizuotų produktų stabilumas po paruošimo vartoti • Tyrimo dažnis	3 val.	Lekt. Dr. Modestas Žilius
6.	Biotechnologinių/biologinių produktų gamyboje naudojamų ląstelių substratų charakterizavimas	3 val.	Prof. V.Briedis

	• Ląstelių substrato kilmė ir jo derivatizacija • Ląstelių bankų sistema ir procedūros • Ląstelių bankų charakterizavimas ir testavimas (tapatybė, grynumas) • Ląstelių bankų stabilumas		
7.	Biotechnologinių/biologinių produktų gamybos proceso pokyčių poveikio kokybei vertinimas • Kokybės įvertinimo po technologijos keitimo koncepcija • Kokybinių rodiklių pokyčiai (analitiniai metodai, charakterizavimas, specifikacijos, stabilumas) • Gamybinio proceso pokyčių ypatumai • Produktų palyginamumo patvirtinimas vystymo etape • Ikiklinikiniai ir klinikiniai palyginamumo aspektai	3 val.	Prof. V.Briedis
8.	Biotechnologinių/biologinių produktų vaistinių medžiagų vystymas ir gamyba • Vaistinės medžiagos ir farmacinio produkto koncepcinis ryšys • Gamybos procesų vystymas • Vaistinės medžiagos kritiniai kokybės požymiai • Pradinių medžiagų pasirinkimas vaistinės medžiagos gamybai • Žaliavų kontrolės strategija • Procesų validacija ir vertinimas	3 val.	Prof. V.Briedis
9.	Vakcinos • Rekombinantinės DNR technologijos taikymas vakcinų gamyboje. • Vakcinų klasifikacija ir asortimentas. • Šiuolaikinės vakcinų technologijos.	3 val.	Prof. V.Briedis
10.	Transgeninių organizmų pritaikymas baltyminių medžiagų gamyboje. • Transgeninių gyvūnų sukūrimas, proceso eiga, privalumai ir trūkimai • Transgeninių augalų sukūrimas, proceso eiga, privalumai ir trūkumai • Baltyminių medžiagų išgavimo iš transgeninių organizmų ypatumai.	3 val.	Lekt. Dr. Modestas Žilius
11.	Biopanašių vaistų gamyba. • Referencinio vaisto charakteristika • Tikslinis vystymas • Biologinio panašumo pagrindimas •	3 val.	Lekt. Dr. Indrė Šveikauskaitė-Radučienė
12.	Augalinės kilmės biopreparatai.	3 val.	Lekt. Dr. Agnė

	• Izoliuotų augalų ląstelių ir audinių kultivavimo ypatumai. • Kultivavimo metodai: kietosios fazės metodas, suspensinis kultivavimas, protoplastų kultivavimas, mikrokloninis dauginimas. • Augalinės kilmės biopreparatų asortimentas.		Mazurkevičiūtė
--	--	--	----------------

SAVARANKIŠKAS DARBAS

Ruošdamiesi seminarams ir egzaminui doktorantai individualiai studijuoja literatūrą, pateiktą pagrindinės ir papildomos literatūros sąrašė, originalius mokslinius straipsnius, bei kitus šaltinius, kuriuos nurodo dėstytojas paskaitos ar seminaro metu.

4. Dėstytojai

1. Dalyko programoje dėsto profesoriai arba vyriausieji mokslo darbuotojai:
Prof. dr. Vitalis Briedis
2. Dalyko programoje dėsto:
Lekt. dr. Modestas Žilius
Lekt. dr. Indrė Šveikauskaitė-Radučienė
Lekt. dr. Agnė Mazurkevičiūtė

REKOMENDUOJAMA LITERATŪRA

Eil. Nr.	Leidinio pavadinimas	Leidinio autorius	Leidimo metai ir leidykla
1.	Pharmaceutical Biotechnology: Concepts and Applications	Walsh G.	2007, Wiley
2.	Pharmaceutical biotechnology: fundamentals and applications. 6th edition	Crommelin D.J.A, Sindelar R.D., Meibohm B.	Taylor and Francis. London, 2019.
3.	Industrial pharmaceutical biotechnology	Klefenz R.	Wiley-VCH Verlag GmbH. Weinheim, Germany, 2002
4.	Biotechnology and biopharmaceuticals: transforming proteins and genes into drugs	Ho R.J.Y., Gibaldi M.	John Wiley & Sons Ltd. Hoboken, New Jersey, US 2003
5.	Handbook of Pharmaceutical Biotechnology	Gad S. C.	2007, Wiley-Interscience
6.	The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals	Geigert J.	2013, Springer; 2nd ed.

7.	Biological Drug Products: Development and Strategies	Wei Wang, Manmohan Singh	2013, Wiley
8.	Advances in Pharmaceutical Cell Therapy: Principles of Cell-Based Biopharmaceuticals	Huss R., Guenther C.), Hauser A.	2015, World Scientific Publishing Co
9.	Quality by Design for Biopharmaceuticals: Principles and Case Studies	Anurag S. Rathore, Rohin Mhatre	2009, Wiley-Interscience
10.	Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems	Ajay K. Banga	2015, CRC Press
11.	Handbook of Biogenic Therapeutic Proteins: Regulatory, Manufacturing, Testing, and Patent Issues	Sarfaraz K. Niazi	2002, CRC Press
12.	Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products: A Global Perspective	Galli M. C., Serabian M.	2016, Springer
13.	European Pharmacopoeia. 9th edition (with supplements)	-	2017, EDQM
14.	Gene and Cell Therapy: Therapeutic Mechanisms and Strategies	Templeton N. S.	2015, CRC Press

Ivertinimas.

GALUTINIO EGZAMINO VERTINIMO APRAŠYMAS

Galutinis egzamino vertinimas yra 100 %. Jis susideda iš dviejų dalių: 60 % kaupiamosios dalies + 40 % baigiamojo egzamino dalies įvertinimo

Kaupiamąją balo dalį sudaro:

30 % auditorinio darbo + 70 % savarankiško darbo.

Auditorinis darbas apjungia studijuojančiųjų dalyvavimą paskaitose ir pasisakymus seminaruose. Savarankiškam darbui priskiriamas žodinio pranešimo parengimas. Žodinio pranešimo temą skiria „Biotechnologiniai vaistai“ doktorantūros programos koordinatorius, glaudžiai bendradarbiaudamas su programoje tiesiogiai dalyvaujančiais dėstytojais, doktorantūros moksliniu vadovu ir pačiu doktorantu. Viešo pristatymo metu autorius pagrindžia temos aktualumą, naujumą, apžvelgia ir įvertina kitų mokslininkų paskelbtų tyrimų rezultatus, pagrindžia planuojamų vykdyti mokslinių tyrimų kryptį.

Baigiamojo egzamino dalies aprašymas:

Baigiamąjį egzaminą sudaro teorinių žinių ir praktinių gebėjimų vertinimas.

Egzaminas laikomas atsakant į 3 pateiktus klausimus. Egzamino klausimų sąrašas paskelbiamas ne vėliau kaip 30 dienų iki nustatytos egzamino datos.