

**АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «СИРИУС»
(АНОО ВО «УНИВЕРСИТЕТ «СИРИУС»)**

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ (МОДУЛЯ)

Основы фармакометрики и количественной фармакологии

Уровень образования: высшее образование – программа магистратуры

Направление подготовки: 06.04.01 Биология
09.04.03 Прикладная информатика

Направленность (профиль): Биоинформатика

1. Общая характеристика дисциплины

1.1. Цель дисциплины: освоение базовых методов количественной фармакологии и их использование при разработке лекарственных средств.

1.2. Задачи дисциплины: формирование у студентов теоретических знаний и практических навыков, связанных с использованием методов анализа фармакокинетических и фармакодинамических данных, используемых для оптимизации процесса разработки оригинальных лекарственных препаратов.

1.3. Общая трудоемкость дисциплины: 3 з.е.

1.4. Планируемые результаты обучения по дисциплине:

Формируемые компетенции (код компетенции, формулировка)	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю) (индикаторы достижения компетенций)
ПК-1. Способен применять фундаментальные математические и естественнонаучные знания для решения профессиональных задач в области биоинформатики, биоинженерии, биотехнологии и фарминдустрии	ИПК-1.1. Знает фундаментальные основы математики, биологии и других естественных наук
	ИПК-1.2. Применяет фундаментальные знания математики, биологии и других естественных наук для постановки и решения исследовательских и практических задач
	ИПК-1.3. Анализирует современные проблемы в области биоинформатики, биоинженерии, биотехнологии и фарминдустрии, формулирует гипотезы и вырабатывает подходы для решения исследовательских и практических задач
ПК-3. Способен разрабатывать и анализировать математические модели живых систем на различных иерархических уровнях их организации	ИПК-3.1. Знает основные положения, терминологию и методологию в области компьютерного моделирования живых систем
	ИПК-3.2. Применяет методы компьютерного моделирования живых систем для решения исследовательских и практических задач
	ИПК-3.3. Разрабатывает и анализирует математические модели живых систем на различных иерархических уровнях их организации
ПК-6. Способен самостоятельно проводить расчетные работы и исследования в области биоинформатики, биоинженерии, биотехнологии и фарминдустрии, применяя навыки работы с высокотехнологичным	ИПК-6.1. Применяет классические методы решения задач, современные программные комплексы и навыки работы с высокотехнологичным лабораторным оборудованием для проведения расчетных работ и исследований
	ИПК-6.2. Проводит расчетные работы и исследования, осуществляет обработку, анализ и интерпретацию биомедицинских и биотехнологических данных

АНОО ВО «Университет «Сириус»	Рабочая программа дисциплины (модуля) «Основы фармакометрики и количественной фармакологии»	Лист 3 Листов 10
-------------------------------	--	---------------------

лабораторным оборудованием	ИПК-6.3. Оформляет результаты расчетных работ и исследований в соответствии с требованиями к отчетной документации
----------------------------	--

2. Структура и содержание дисциплины

2.1. Объем дисциплины и виды учебной деятельности:

Виды учебной деятельности	2 семестр	Всего
Контактная работа обучающихся с преподавателем, всего ч.	72	72
Лекционные занятия, ч.	36	36
Практические (семинарские) занятия, ч.	32	32
Лабораторные занятия, ч.	х	х
Промежуточная аттестация – экзамен, ч	4	4
Промежуточная аттестация – зачет с оценкой, ч	х	х
Промежуточная аттестация – зачет, ч	х	х
Самостоятельная работа обучающихся, всего ч.	36	36
Общая трудоемкость, ч.	108	108
Общая трудоемкость, з.е.	3	3

2.2. Структура дисциплины (модуля) по разделам (темам) и видам учебной деятельности:

Наименования разделов (тем) дисциплины (модуля)	Лекционные занятия, ч	Практические (семинарские) занятия, ч	Лабораторные занятия, ч	Промежуточная аттестация, ч	Самостоятельная работа, ч	Всего, ч	Форма текущего контроля / промежуточной аттестации
Введение в курс.	2	2			2	6	Устный опрос, тестирование
Раздел 1. Основы фармакокинетики.	2	2			2	6	Устный опрос, тестирование
Раздел 2. Количественный анализ фармакокинетических процессов.	4	2			4	10	Устный опрос, тестирование
Раздел 3. Основы фармакодинамики.	4	2			4	10	Устный опрос, тестирование
Раздел 4. Моделирование фармакодинамических процессов.	4	4			4	12	Устный опрос, тестирование
Раздел 5. Особенности фармакологии биопрепаратов.	4	4			4	12	Устный опрос, тестирование
Раздел 6. Фармакология многократного введения.	4	4			4	12	Устный опрос, тестирование

АНОО ВО «Университет «Сириус»	Рабочая программа дисциплины (модуля) «Основы фармакометрики и количественной фармакологии»	Лист 4 Листов 10
-------------------------------	--	---------------------

Раздел 7. Изучение совместного действия препаратов.	4	4		4	12	Устный опрос, тестирование
Раздел 8. Базовые принципы персонализированной терапии.	4	4		4	12	Устный опрос, тестирование
Раздел 9. Изучение структуры клинико-фармакологических обзоров и инструкций по применению препарата	4	4		4	12	Устный опрос, тестирование
Промежуточная аттестация				4	4	Экзамен
Итого	36	32	0		36	108

2.3. Содержание разделов (тем) дисциплины:

Наименования разделов (тем) дисциплины	Содержание разделов (тем) дисциплины
Введение в курс.	Исторический очерк. Основные понятия дисциплины. Способы получения лекарственных препаратов. Ключевые этапы разработки оригинальных препаратов.
Раздел 1. Основы фармакокинетики.	Механизмы абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации препаратов. Способы введения препаратов.
Раздел 2. Количественный анализ фармакокинетических процессов.	Введение в некомпартментный анализ. Одно-двухкомпартментные фармакокинетические модели.
Раздел 3. Основы фармакодинамики.	Механизмы действия и мишени препаратов. Основные и побочные эффекты терапии.
Раздел 4. Моделирование фармакодинамических процессов.	Кривая доза-ответ, терапевтическое окно, гистерезис. Эффект плацебо. Фармакодинамические модели прямого и непрямого ответов.
Раздел 5. Особенности фармакологии биопрепаратов.	Феномен target-mediated drug disposition; моделирование фармакокинетики и фармакодинамики биопрепаратов.
Раздел 6. Фармакология многократного введения.	Выбор режима дозирования. Кумуляция препаратов при многократном приеме
Раздел 7. Изучение совместного действия препаратов.	Синергия, аддитивный эффект, антагонизм. Изоболографический анализ.
Раздел 8. Базовые принципы персонализированной терапии.	Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику. Фармакогеномика, предиктивные биомаркеры.
Раздел 9. Изучение структуры клинико-фармакологических обзоров и инструкций по применению препарата	Изучение структуры клинико-фармакологических обзоров и инструкций по применению препарата.

2.4. Самостоятельная работа:

Самостоятельная работа по дисциплине предусматривает: самостоятельное изучение теоретического материала, подготовку к ответам на семинарских заданиях, подготовку к текущему контролю и промежуточной аттестации, выполнение тестовых заданий по пройденным темам курса.

3. Текущий контроль и промежуточная аттестация по дисциплине.

Оценочные материалы

3.1. Текущий контроль успеваемости по дисциплине «Основы количественной фармакологии» проводится в течение семестра в следующих формах:

Наименования разделов (тем) дисциплины	Форма текущего контроля	Оценочные материалы
Введение в курс.	Устный опрос, тестирование	перечень домашних заданий
Раздел 1. Основы фармакокинетики.	Устный опрос, тестирование	перечень домашних заданий
Раздел 2. Количественный анализ фармакокинетических процессов.	Устный опрос, тестирование	перечень домашних заданий
Раздел 3. Основы фармакодинамики.	Устный опрос, тестирование	перечень домашних заданий
Раздел 4. Моделирование фармакодинамических процессов.	Устный опрос, тестирование	перечень домашних заданий
Раздел 5. Особенности фармакологии биопрепаратов.	Устный опрос, тестирование	перечень домашних заданий
Раздел 6. Фармакология многократного введения.	Устный опрос, тестирование	перечень домашних заданий
Раздел 7. Изучение совместного действия препаратов.	Устный опрос, тестирование	перечень домашних заданий
Раздел 8. Базовые принципы персонализированной терапии.	Устный опрос, тестирование	перечень домашних заданий
Раздел 9. Изучение структуры клинико-фармакологических обзоров и инструкций по применению препарата	Устный опрос, тестирование	перечень домашних заданий

3.2. Оценочные материалы для текущего контроля:

Примерный перечень заданий для контрольных работ:

1. Провести некомпартментный анализ предоставленных фармакокинетических данных, рассчитать площадь под кривой препарата, оценить фармакокинетические параметры препарата.

2. Провести реконструкцию предложенной одно-/двухкамерной

фармакокинетической модели в программной среде R. Провести анализ чувствительности параметров модели.

3. Провести реконструкцию предложенной фармакокинетической-фармакодинамической модели в программной среде R. Рассчитать величину заданного биологического эффекта терапии для предложенных режимов. На основе полученных расчетов предложить оптимальную схему дозирования препарата с учетом терапевтического окна.

4. Изучить предложенный фармакологический обзор с сайта FDA и резюмировать информацию о применении результатов математического моделирования для изучения рассматриваемого в документе препарата

3.3. Формой промежуточной аттестации по дисциплине «Основы количественной фармакологии» является экзамен.

Результаты промежуточной аттестации оцениваются оценками «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно».

Оценка «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» означает успешное прохождение промежуточной аттестации по дисциплине.

3.4. Оценочные материалы для промежуточной аттестации:

Перечень вопросов для подготовки к экзамену:

1. Предмет и задачи фармакологии. Основные разделы фармакологии.
2. Номенклатура лекарств. В чем отличие лекарственной формы, лекарственного вещества и лекарственного препарата?
3. Источники и способы получения лекарственных препаратов.
4. Ключевые этапы разработки оригинальных препаратов. Оценка безопасности и эффективности препаратов в доклинических и клинических исследованиях
5. Энтеральные и парентеральные пути введения лекарственных препаратов. Эффект первого прохождения через печень.
6. Основные механизмы всасывания лекарств в организме.
7. Распределение лекарственных веществ в организме. Что такое коэффициент распределения?
8. Механизмы трансмембранного транспорта веществ. Что такое гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)? Какие еще барьеры существуют? Механизмы транспорта лекарственных веществ через ГЭБ.
9. Стадии метаболизма препаратов. Ключевые ферменты метаболизма. Что такое пролекарства (приведите пример)?
10. Пути выведения лекарств из организма. Зависимость скорости элиминации от физико-химических свойств веществ.

11. Дайте определения основных фармакокинетических показателей (биодоступность, T_{max} , C_{max} , C_{min} , AUC, клиренс, период полувыведения, объем распределения). Постройте пример фармакокинетического профиля при многократном внесосудистом введении и отразите на нем T_{max} , C_{max} , C_{min} , AUC.

12. Нарисуйте схему одно- и двухкомпарментной модели, запишите систему обыкновенных дифференциальных уравнений и приведите параметры модели. Как изменения в параметрах модели повлияют на фармакокинетический профиль?

13. Виды фармакотерапии (с примерами). Как тот или иной вид терапии влияет на скорость прогрессии заболевания?

14. Мишени действия препаратов (с примерами). Виды рецепторов.

15. Дайте определения понятий «полный агонист», «частичный агонист», «антагонист», «аффинитет/сродство». Напишите уравнение скорости работы фермента в случае конкурентного, неконкурентного и смешанного ингибирования.

16. Что такое селективность и как она влияет на профиль безопасности препаратов? Приведите примеры побочных эффектов, связанных on- и off-target токсичностью.

17. Виды токсичности и их исследование в экспериментах на животных

18. Дайте характеристику понятий «терапевтическое окно», «терапевтический индекс», «минимальные и максимальные терапевтические дозы», «эффект плацебо». Приведите пример уравнений, используемых для описания дозозависимых эффектов препарата, и постройте соответствующие кривые доза-ответ.

19. Что такое гистерезис? Приведите пример графика гистерезиса.

20. Приведите схему и пример уравнений для модели прямого и непрямого ответа. Чем обуславливается выбор модели?

21. Дайте определение понятий «кумулятивный эффект», «нагрузочная доза», «терапевтический режим». Для чего используется интермиттирующий режим при химиотерапии онкологических заболеваний?

22. Изменение фармакокинетики и фармакодинамики препарата при многократном приеме: сенсбилизация (ADA), тахифилаксия.

23. Виды взаимодействия лекарственных веществ. Дайте понятие определение понятий «синергия», «аддитивный эффект», «антагонизм». Приведите пример изоболографического анализа. Loewe Additivity, Bliss Independence.

24. Охарактеризуйте факторы, влияющие на фармакокинетику препарата. Какие подходы используются для подбора дозы в отдельных популяциях

АНОО ВО «Университет «Сириус»	Рабочая программа дисциплины (модуля) «Основы фармакометрики и количественной фармакологии»	Лист 8 Листов 10
----------------------------------	--	---------------------

пациентов (дети, пациенты с почечной и печеночной недостаточностью)? Что такое терапевтический мониторинг?

25. Охарактеризуйте факторы, влияющие на эффективность препарата. Принципы персонализации терапии. Генотипирование.

26. Приведите примеры химиотерапевтических агентов и охарактеризуйте их механизм действия.

27. Классы лекарственных веществ, влияющих на иммунные процессы.

4. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

4.1. Перечень основной литературы:

1. Фармакология, А.А. Свистунов, В.В. Тарасов. - Москва : Лаборатория знаний, 2017. - 771 с. - ISBN 978-5-00101-555-0.

2. Прикладная фармакокинетика. В.И. Сергиенко, Р. Джеллифф, И.Б. Бондарева. – Москва: Издательство РАМН, 2003. – 208 с. – ISBN 5-7901-0031-7.

3. Математическая статистика в клинических исследованиях. В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. 2000. – 325 с. - ISBN: 5-9231-0039-8.

4. Фармакологические основы терапии, В.Н Каркищенко, Н.Н. Каркищенко, Е.Б. Шустов, 2018. – Москва, Санкт-Петербург: Айсинг, 2018. – 288 с., ISBN 978-5-91753-138-0

5. Introduction to Pharmacology. A. Hollinger. New York, CRC Press, 2007 - 460 p. – ISBN 9781420047417.

6. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications. Rowland, Malcolm.; Tozer, Thomas N.; Lippincott Williams & Wilkins, 2019 – 864 p.- ISBN 978-1496385048

7. Drug Disposition and Pharmacokinetics: From Principles to Applications. Curry, Stephen H., and Robin Whelpton. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010.

8. Basic & Clinical Pharmacology. 13. ed. A Lange Medical Book. Katzung, Bertram G., and Anthony J. Trevor, eds. New York: McGraw-Hill Education, 2015.

9. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. Bonate, Peter L. Boston, MA: Springer US, 2011. <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-9485-1>.

10. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 976 с.

4.2. Перечень дополнительной литературы:

1. ГОСТ Р 56702-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с; Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К, 2013: 328.
3. Песков К.В., Математическое моделирование при разработке лекарств // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – Т. 1, №2. – С.57-60.
4. Disease Progression Modeling: Key Concepts and Recent Developments. Cook, S.F., Bies, R.R., Curr Pharmacol Rep 2, 221–230 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40495-016-0066-x>
5. Target-mediated drug disposition model: approximations, identifiability of model parameters and applications to the population pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling of biologics, Gibiansky L., Gibiansky K., Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 5:7, 803-812 (2009), DOI: 10.1517/17425250902992901
6. Netter’s illustrated pharmacology. Raffa, R., Rawls R., Beyzarov E. St Louis: Mosby, 2013. 440 p., ISBN 9780323220910
7. Color atlas of biochemistry, Koolman J., Roehm K.H., Stuttgart-New York: Thieme, 2005. – 476 p. ISBN 3-13-100372-3
8. Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. Clin Pharmacol Ther. 1997 Mar;61(3):275-91. doi: 10.1016/S0009-9236(97)90160-0.
9. Медицина в зеркале истории. С.М. Марчукова. - Москва: Европейский Дом, 2003. - 272 с. - ISBN 5-8015-0151-7

4.3. Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы обучающихся по дисциплине:

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
2. <https://www.ema.europa.eu/en>
3. <https://cran.r-project.org/>
4. <https://stackoverflow.com/questions/tagged/r>

4.4. Перечень современных профессиональных баз данных и ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
2. <https://www.ema.europa.eu/en>

5. Материально-техническое и программное обеспечение дисциплины

5.1. Материально-техническое обеспечение:

Вид аудитории	Технические средства и оборудование
Учебная аудитория для проведения лекционных занятий	Альфа 5.1 - учебная аудитория для проведения учебных занятий, предусмотренных программой магистратуры. Доска магнитно-маркерная поворотная BoardSYS Twist 100x160 ПО-15Ф 1 шт. Флипчарт 70*100 на роликах 1 шт. Стол-кафедра 1 шт. Стол аудиторный 1 шт. Столы-трансформеры Summa GA ученические 25 шт. Стулья на колесах ученические 25 шт. Ноутбук HP 1 шт. Интерактивная панель NexTouch Nextpanel 86" 1 шт. Радиосистема Arthur Forty U-9700C PSC (UHF) в комплекте. Акустическая система Behringer B215D 2 шт. Веб-камера 4К с технологией искусственного интеллекта JazzTel JT-Vintage-4K 1 шт. Комплект электронных презентаций.
Учебная аудитория для проведения практических занятий – Компьютерный класс	Бета 4.1 – учебная аудитория для проведения практических занятий (компьютерный класс). Доска магнитно-маркерная поворотная BoardSYS Twist 100x160 ПО-15Ф 1 шт. Флипчарт 70*100 на роликах 1 шт. Стол преподавателя аудиторный 1 шт. Столы и стулья ученические 42 шт. Компьютеры Lenovo ThinkCentre M920s SFF в комплекте с мониторами ПУАМА 27" и периферией – 42 шт. Интерактивная панель NexTouch Nextpanel 86" 1 шт. Радиосистема Arthur Forty U-9700C PSC (UHF) в комплекте. Акустическая система Behringer B215D 2 шт. Веб-камера 4К с технологией искусственного интеллекта JazzTel JT-Vintage-4K 1 шт. Комплект электронных презентаций.

5.2. Перечень лицензионного и свободно распространяемого программного обеспечения: Среда статистической обработки данных R, пакет программ tidyverse, mrgsim.