

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
до лекцій**

Навчальна дисципліна	Основи фармакокінетичного моделювання <i>in silico</i>
Галузь знань	22 «Охорона здоров'я»
Спеціальність	226 «Фармація, промислова фармація»
Спеціалізація	226.01 «Фармація»
Форма навчання	Денна
Кафедра	Хімії ліків та лікарської токсикології

Затверджено на засіданні кафедри від 30 серпня 2024 р., протокол № 14

Завідувачка кафедри, професорка _____ Ніженковська І.В.

Розглянуто та затверджено на засіданні ЦМК зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація», протокол № 1 від 30 серпня 2024 р.

Лекція № 1

Тема: Вступ до фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного (Physiologically Based Pharmacokinetic, PBPK) моделювання

Компетентності:

- *інтегральна*: здатність розв'язувати и задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та клінічної фармації

- *загальні*:

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

- *фахові*:

ФК01. Здатність інтегрувати знання та розв'язувати складні задачі фармації/промислової фармації у широких або мультидисциплінарних контекстах.

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проектів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

Мета: отримати всебічне розуміння фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного моделювання (PBPK), його структури, застосування та актуальності в сучасній фармації.

Обладнання лекції: мультимедійна система, відповідне програмне забезпечення.

Завдання лекції:

1. Охарактеризувати сучасні стратегії щодо PBPK моделювання
2. Визначити основні фізіологічні та біохімічні показники
3. Обґрунтувати важливість *in silico* підходів в дослідженні фармакокінетики

План та організаційна структура лекції

Назва етапу	Зміст етапу	Освітня мета етапу	Час, хв.
Вступна частина	Розкриття актуальності теми та ознайомлення з планом лекції	Формування мотивації до вивчення теми, активація пізнавальної діяльності	5 хвилин
Основна частина	Виклад матеріалу за планом: <ul style="list-style-type: none">• Сучасна стратегія щодо PBPK моделювання• Основні фізіологічні та біохімічні показники• Важливість <i>in silico</i> підходів в дослідженні фармакокінетики	Отримання базової інформації та теоретичних знань з теми лекції	75 хвилин*
Заклучна частина	Висновки за темою лекції	Узагальнення викладеного матеріалу	5 хвилин
	Відповіді на запитання	Розвиток навичок критичного аналізу та застосування теоретичних знань	5 хвилин

* -під час основної частини передбачена перерва 10 хв.

Рекомендована література:

Базова:

1. В.П.Нароха, І.В.Ніженковська,. Навчальний посібник «Тези лекцій з дисципліни «Основи фармакокінетичного моделювання *in silico*» 2024. с.4-14 <http://ir.librarynmu.com/>

Допоміжна:

1. Open Systems Pharmacology Suit Manual. ©2023 The Regents of the University of California. Produced at the Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL). p.1-14 <https://docs.opensystems-pharmacology.org/>

Інформаційні ресурси

1. Державний реєстр лікарських засобів <http://www.drlz.com.ua/>
2. База даних лікарських засобів Альбертського університету <https://go.drugbank.com/>
3. U.S. Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США) <https://www.fda.gov/>
4. European Medicines Agency – European Union (Європейське агентство з лікарських засобів) <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
5. International Society of Pharmacometrics, ISOP (Міжнародне фармакометричне товариство) <https://www.isop.org/home>
6. British Pharmacological Society, BPS (Британське фармакологічне товариство) <https://www.bps.ac.uk/>

Питання для самопідготовки до лекції:

1. Опишіть чотири основні процеси фармакокінетики (ADME: абсорбція, розподіл, метаболізм і виведення)?
2. Як визначається біодоступність і які фактори можуть на неї вплинути?
3. Яке значення має обсяг розподілу (Vd) у фармакокінетиці?
4. Як кліренс та період напіввиведення впливають на дозування препарату та рівноважну концентрацію?
5. У чому різниця між компартментними та фізіологічно обґрунтованими фармакокінетичними моделями (РВРК)?
6. Які ключові вхідні параметри та чому необхідні для моделювання РВРК (наприклад, об'єми органів, швидкість кровотоку, проникність тощо)?
7. Як моделювання РВРК може бути використане для прогнозування взаємодії між лікарськими засобами?

Методична розробка складена доцентом закладу вищої освіти кафедри хімії ліків та лікарської токсикології Мацькевич К.В.

Лекція № 2

Тема: Математичні основи фармакокінетичного моделювання *in silico*

Компетентності:

- *інтегральна*: здатність розв'язувати и задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та клінічної фармації

- *загальні*:

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

- *фахові*:

ФК01. Здатність інтегрувати знання та розв'язувати складні задачі фармації/промислової фармації у широких або мультидисциплінарних контекстах.

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проектів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

Мета: отримання знань про математичні принципи та рівняння, що лежать в основі моделей фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного моделювання (РВРК).

Обладнання лекції: мультимедійна система, відповідне програмне забезпечення.

Завдання лекції:

1. Визначити диференціальні рівняння, що «керують» фармакокінетикою
2. Навести компартментні моделі та застосування щодо конкретного органу
3. Продемонструвати моделювання абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення ліків (ADME)
4. Ознайомитись з програмними засобами для РВРК моделювання

План та організаційна структура лекції

Назва етапу	Зміст етапу	Освітня мета етапу	Час, хв.
Вступна частина	Розкриття актуальності теми та ознайомлення з планом лекції	Формування мотивації до вивчення теми, активація пізнавальної діяльності	5 хвилин
Основна частина	Виклад матеріалу за планом: <ul style="list-style-type: none">• Диференціальні рівняння, що «керують» фармакокінетикою• Компартментні моделі та застосування щодо конкретного органу• Моделювання абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення ліків (ADME)• Програмні засоби для РВРК моделювання	Отримання базової інформації та теоретичних знань з теми лекції	75 хвилин*
Заклучна частина	Висновки за темою лекції	Узагальнення викладеного матеріалу	5 хвилин
	Відповіді на запитання	Розвиток навичок критичного аналізу та застосування теоретичних знань	5 хвилин

* -під час основної частини передбачена перерва 10 хв.

Рекомендована література:

Базова:

1. В.П.Нароха, І.В.Ніженковська, Навчальний посібник «Тези лекцій з дисципліни «Основи фармакокінетичного моделювання *in silico*» 2024. с.15-35 <http://ir.librarynmu.com/>

Допоміжна:

1. Open Systems Pharmacology Suit Manual. ©2023 The Regents of the University of California. Produced at the Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL). p.15-21 <https://docs.opensystems-pharmacology.org/>

Інформаційні ресурси

1. Державний реєстр лікарських засобів <http://www.drlz.com.ua/>
2. База даних лікарських засобів Альбертського університету <https://go.drugbank.com/>
3. U.S. Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США) <https://www.fda.gov/>
4. European Medicines Agency – European Union (Європейське агентство з лікарських засобів) <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
5. International Society of Pharmacometrics, ISOP (Міжнародне фармакометричне товариство) <https://www.isop.org/home>
6. British Pharmacological Society, BPS (Британське фармакологічне товариство) <https://www.bps.ac.uk/>

Питання для самопідготовки до лекції:

1. Що таке звичайне диференціальне рівняння (ЗДР) і як воно використовується для опису динамічних систем?
2. Як абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення лікарських засобів (ADME) математично представлені у фармакокінетичних моделях?
3. Що таке рівняння балансу мас і чому воно важливе при моделюванні РВРК?
4. Як кліренс лікарського засобу представлений у фармакокінетичному рівнянні?
5. Що таке математичне представлення в компартменті в моделі РВРК?
6. Які поширені чисельні методи розв'язування диференціальних рівнянь (наприклад, метод Ейлера, Рунге-Кутта)?
7. Як кінетика ферментів та метаболізм включені в моделі РВРК для кліренсу ліків?

Методична розробка складена доцентом закладу вищої освіти кафедри хімії ліків та лікарської токсикології Нарохою В.П.

Лекція № 3

Тема: Параметризація моделей РВРК: джерела даних та аналіз чутливості

Компетентності:

- *інтегральна*: здатність розв'язувати и задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та клінічної фармації

- *загальні*:

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

- *фахові*:

ФК01. Здатність інтегрувати знання та розв'язувати складні задачі фармації/промислової фармації у широких або мультидисциплінарних контекстах.

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проектів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

Мета: отримати всебічне розуміння процесу параметризації моделей РВРК, зосереджуючись на тому, як збирати, перевіряти та використовувати різні джерела даних, а також як застосовувати **аналіз чутливості** для уточнення моделей та оцінки важливості параметрів.

Обладнання лекції: мультимедійна система, відповідне програмне забезпечення.

Завдання лекції:

1. Визначити фізіологічні параметри (об'єми органів, швидкість кровотоку та ін.) та параметри, специфічні для хімічної будови сполуки (розчинність, проникність, спорідненість до зв'язування та ін.)
2. Ознайомитись з аналізом чутливості та невизначеності параметрів РВРК
3. Охарактеризувати стратегії апроксимації параметрів та оптимізації моделі

План та організаційна структура лекції

Назва етапу	Зміст етапу	Освітня мета етапу	Час, хв.
Вступна частина	Розкриття актуальності теми та ознайомлення з планом лекції	Формування мотивації до вивчення теми, активація пізнавальної діяльності	5 хвилин
Основна частина	Виклад матеріалу за планом: <ul style="list-style-type: none">• Фізіологічні параметри (об'єми органів, швидкість кровотоку та ін.)• Параметри, специфічні для хімічної будови сполуки (розчинність, проникність, спорідненість до зв'язування та ін.)• Аналіз чутливості та невизначеності параметрів• Стратегії апроксимації параметрів та оптимізації моделі	Отримання базової інформації та теоретичних знань з теми лекції	75 хвилин*
Заключна частина	Висновки за темою лекції	Узагальнення викладеного матеріалу	5 хвилин
	Відповіді на запитання	Розвиток навичок критичного аналізу та	5 хвилин

		застосування теоретичних знань	
--	--	--------------------------------	--

* -під час основної частини передбачена перерва 10 хв.

Рекомендована література:

Базова:

1. В.П.Нароха, І.В.Ніженковська,. Навчальний посібник «Тези лекцій з дисципліни «Основи фармакокінетичного моделювання *in silico*» 2024. с.36-47 <http://ir.librarynmu.com/>

Допоміжна:

1. Open Systems Pharmacology Suit Manual. ©2023 The Regents of the University of California. Produced at the Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL). p.23-46; 82-113 <https://docs.open-systems-pharmacology.org/>

Інформаційні ресурси

1. Державний реєстр лікарських засобів <http://www.drlz.com.ua/>
2. База даних лікарських засобів Альбертського університету <https://go.drugbank.com/>
3. U.S. Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США) <https://www.fda.gov/>
4. European Medicines Agency – European Union (Європейське агентство з лікарських засобів) <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
5. International Society of Pharmacometrics, ISOP (Міжнародне фармакометричне товариство) <https://www.isop.org/home>
6. British Pharmacological Society, BPS (Британське фармакологічне товариство) <https://www.bps.ac.uk/>

Питання для самопідготовки до лекції:

1. Що таке параметризація в контексті моделей РВРК і чому вона важлива?
2. Які ключові фізіологічні параметри в моделі РВРК?
3. Яким чином визначаються специфічні для лікарського засобу параметри (наприклад, коефіцієнти розподілу, спорідненість до зв'язування та ін.) для моделей РВРК?
4. Що таке алометричне масштабування і як воно застосовується до моделей РВРК?
5. Які переваги та обмеження використання літературних даних у порівнянні з експериментальними даними для параметризації РВРК?
6. Які існують загальнодоступні бази даних або ресурси для отримання фізіологічних та фармакокінетичних даних (наприклад, Physiome Project, PubMed, DrugBank)?
7. Що таке аналіз чутливості і чому він важливий при моделюванні РВРК?

Методична розробка складена доцентом закладу вищої освіти кафедри хімії ліків та лікарської токсикології Нарохою В.П.

Лекція № 4

Тема: Застосування моделей РВРК у розробці лікарських засобів та токсикологічних дослідженнях

Компетентності:

- *інтегральна*: здатність розв'язувати и задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та клінічної фармації

- *загальні*:

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

- *фахові*:

ФК01. Здатність інтегрувати знання та розв'язувати складні задачі фармації/промислової фармації у широких або мультидисциплінарних контекстах.

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проектів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

Мета: проілюструвати, як фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні моделі (РВРК) використовуються як потужні інструменти на різних етапах розробки лікарських засобів та для прийняття регуляторних рішень та токсикологічних оцінок.

Обладнання лекції: мультимедійна система, відповідне програмне забезпечення.

Завдання лекції:

1. Охарактеризувати прогнозування фармакокінетики людини на основі даних на тваринах
2. Ознайомитись з моделюванням лікарської взаємодії та метаболізму
3. Навести прикладі застосування РВРК в особливих популяціях
4. Навести приклади заявки на основі РВРК до регуляторних органів

План та організаційна структура лекції

Назва етапу	Зміст етапу	Освітня мета етапу	Час, хв.
Вступна частина	Розкриття актуальності теми та ознайомлення з планом лекції	Формування мотивації до вивчення теми, активація пізнавальної діяльності	5 хвилин
Основна частина	Виклад матеріалу за планом: <ul style="list-style-type: none">• Прогнозування фармакокінетики людини на основі даних на тваринах• Моделювання лікарської взаємодії та метаболізму• Застосування в особливих популяціях (наприклад, педіатрія, геріатрія, вагітні жінки)• Регуляторні заявки та подання до таких регуляторних органів, як Управління з продовольства і медикаментів США (FDA, Food and Drug administration) та Європейське агентство з лікарських засобів (EMA, European Medicines Agencies)	Отримання базової інформації та теоретичних знань з теми лекції	75 хвилин*

Заклучна частина	Висновки за темою лекції	Узагальнення викладеного матеріалу	5 хвилин
	Відповіді на запитання	Розвиток навичок критичного аналізу та застосування теоретичних знань	5 хвилин

* -під час основної частини передбачена перерва 10 хв.

Рекомендована література:

Базова:

1. В.П.Нароха, І.В.Ніженковська,. Навчальний посібник «Тези лекцій з дисципліни «Основи фармакокінетичного моделювання *in silico*» 2024. с.48-62 <http://ir.librarynmu.com/>

Допоміжна:

1. Open Systems Pharmacology Suit Manual. ©2023 The Regents of the University of California. Produced at the Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL). p.147-170 <https://docs.open-systems-pharmacology.org/>

Інформаційні ресурси

1. Державний реєстр лікарських засобів <http://www.drلز.com.ua/>
2. База даних лікарських засобів Альбертського університету <https://go.drugbank.com/>
3. U.S. Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США) <https://www.fda.gov/>
4. European Medicines Agency – European Union (Європейське агентство з лікарських засобів) <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
5. International Society of Pharmacometrics, ISOP (Міжнародне фармакометричне товариство) <https://www.isop.org/home>
6. British Pharmacological Society, BPS (Британське фармакологічне товариство) <https://www.bps.ac.uk/>

Питання для самопідготовки до лекції:

1. Що таке моделі РВРК і чим вони відрізняються від традиційних фармакокінетичних моделей при розробці лікарських засобів?
2. Які основні переваги моделей РВРК при розробці лікарських засобів у порівнянні з емпіричними методами?
3. Як моделі РВРК використовуються для прогнозування абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення ліків (ADME) у різних популяціях?
4. Як моделі РВРК можуть бути використані для прогнозування доз «вперше на людях» (FIND) під час клінічних випробувань на ранніх стадіях?
5. Як моделі РВРК застосовуються для оцінки взаємодії між лікарськими засобами (DDI)?
6. Яким чином моделі РВРК можуть бути використані для прогнозування поведінки лікарських засобів у особливих популяціях (наприклад, у педіатрії, геріатрії, вагітних жінках або пацієнтах з печінковою або нирковою недостатністю)?
7. Як регуляторні органи, такі як FDA та EMA, використовують моделі РВРК для ухвалення рішень щодо схвалення лікарських засобів?
8. Які існують обмеження моделей РВРК у прогнозуванні реальних результатів лікування та як ці обмеження можна усунути?

Методична розробка складена доцентом закладу вищої освіти кафедри хімії ліків та лікарської токсикології Нарохою В.П.

Лекція № 5

Тема: Сучасні напрямки РВРК: віртуальні популяції та персоналізована медицина

Компетентності:

- *інтегральна*: здатність розв'язувати и задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та клінічної фармації

- *загальні*:

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

- *фахові*:

ФК01. Здатність інтегрувати знання та розв'язувати складні задачі фармації/промислової фармації у широких або мультидисциплінарних контекстах.

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проектів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

Мета: отримати уявлення про використання сучасних напрямків РВРК моделювання для покращення індивідуалізованих підходів в охороні здоров'я та розробки ліків.

Обладнання лекції: мультимедійна система, відповідне програмне забезпечення.

Завдання лекції:

1. Вивчення включення варіабельності та віртуальних популяцій у моделі РВРК
2. Охарактеризувати популяційну фармакокінетику та індивідуалізоване дозування
3. Вивчити можливості використання РВРК в прецизійній медицині
4. Навести тематичні дослідження та реальні приклади застосувань РВРК

План та організаційна структура лекції

Назва етапу	Зміст етапу	Освітня мета етапу	Час, хв.
Вступна частина	Розкриття актуальності теми та ознайомлення з планом лекції	Формування мотивації до вивчення теми, активація пізнавальної діяльності	5 хвилин
Основна частина	Виклад матеріалу за планом: <ul style="list-style-type: none">• Включення варіабельності та віртуальних популяцій у моделі РВРК• Популяційна фармакокінетика та індивідуалізоване дозування• Використання РВРК в прецизійній медицині• Тематичні дослідження та реальні приклади застосувань РВРК	Отримання базової інформації та теоретичних знань з теми лекції	75 хвилин*
Заклучна частина	Висновки за темою лекції	Узагальнення викладеного матеріалу	5 хвилин
	Відповіді на запитання	Розвиток навичок критичного аналізу та застосування теоретичних знань	5 хвилин

* -під час основної частини передбачена перерва 10 хв.

Рекомендована література:

Базова:

1. В.П.Нароха, І.В.Ніженковська,. Навчальний посібник «Тези лекцій з дисципліни «Основи фармакокінетичного моделювання *in silico*» 2024. с.63-73 <http://ir.librarynmu.com/>

Допоміжна:

1. Open Systems Pharmacology Suit Manual. ©2023 The Regents of the University of California. Produced at the Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL). p.47-57; 175-189 <https://docs.open-systems-pharmacology.org/>

Інформаційні ресурси

1. Державний реєстр лікарських засобів <http://www.drlz.com.ua/>
2. База даних лікарських засобів Альбертського університету <https://go.drugbank.com/>
3. U.S. Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США) <https://www.fda.gov/>
4. European Medicines Agency – European Union (Європейське агентство з лікарських засобів) <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
5. International Society of Pharmacometrics, ISOP (Міжнародне фармакометричне товариство) <https://www.isop.org/home>
6. British Pharmacological Society, BPS (Британське фармакологічне товариство) <https://www.bps.ac.uk/>

Питання для самопідготовки до лекції:

1. Що таке віртуальні популяції в контексті моделювання РВРК і як вони створюються?
2. Які ключові фактори враховуються при створенні віртуальних популяцій (вік, вага, генетичні відмінності)?
3. Як моделі РВРК пояснюють генетичні поліморфізми, що впливають на метаболізм ліків?
4. Яку роль відіграють віртуальні популяції у прогнозуванні міжіндивідуальної варіабельності у відповіді на ліки?
5. Як перевіряються моделі РВРК, що включають віртуальні популяції?
6. Як моделі РВРК можуть допомогти оптимізувати дозування ліків у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю?
7. Які проблеми виникають при масштабуванні моделей РВРК для використання в різних популяціях?

Як реальні дані (наприклад, електронні медичні записи) використовуються в моделях РВРК для персоналізованої медицини?

Методична розробка складена доцентом закладу вищої освіти кафедри хімії ліків та лікарської токсикології Нарохою В.П.