Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Факультет биоинженерии и биоинформатики

УТВЕРЖДАЮ
И.о. декана факультета биоинженерии
и биоинформатики МГУ
_____ / А.А. Замятнин /
«__» _____ 20__ г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ (МОДУЛЯ)

Наименование дисциплины (модуля):

«Статистические методы обработки данных в промышленной фармации»

Уровень высшего образования:

магистратура

Направление подготовки:

33.04.01 «Промышленная фармация»

Направленность (профиль) образовательной программы:

«Фармацевтическая разработка»

Форма обучения:

очная

Рассмотрено и одобрено Учёным советом факультета
биоинженерии и биоинформатики МГУ
(протокол № 12 от «12» 11 2024 г.)

Москва 2024

Рабочая программа дисциплины (модуля) разработана в соответствии с самостоятельно установленным МГУ образовательным стандартом (ОС МГУ) для реализуемых основных профессиональных образовательных программ высшего образования (ОПОП ВО) – программ магистратуры по направлению подготовки 33.04.01 «Промышленная фармация», утвержденным приказом МГУ от 8 сентября 2023 г. № 1180.

Год (годы) приема на обучение: 2025, 2026.

1. Место дисциплины (модуля) в структуре ОПОП ВО

Дисциплина (модуль) «Статистические методы обработки данных в промышленной фармации» относится к вариативной части ОПОП ВО (фиксированная дисциплина профиля), раздел учебного плана – Блок 1 «Дисциплины (модули)». Дисциплина реализуется на 1-м курсе в 1-м семестре.

Цель освоения дисциплины: формирование навыков применения статистических методов для планирования экспериментов, статистического управления процессами, оценки стабильности, валидации и контроля качества в фармацевтическом производстве.

Задачи дисциплины:

– освоить статистическую обработку результатов фармакопейных испытаний;
– освоить планирование экспериментов (DoE) и методологию поверхности отклика для фармацевтической разработки;
– освоить статистическое управление процессами (SPC): контрольные карты, индексы воспроизводимости;
– освоить статистическую оценку данных стабильности (ICH Q1E), сравнение профилей растворения, выборочный контроль.

2. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия

Знания в объеме дисциплины «Введение в математическую статистику» (изучается параллельно).

3. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с требуемыми компетенциями выпускников

Специализированные компетенции МПК приведены по реестру магистерской программы «Фармацевтическая разработка». Действия по дисциплине раскрывают вклад дисциплины в освоение компетенции; отдельные коды индикаторов МПК не вводятся.

Компетенции	Индикаторы достижения компетенций	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с индикаторами достижения компетенций
ОПК-3. Способен организовывать и проводить научные исследования в области обращения лекарственных средств	ИД-ОПК-3.3. Пользуется методами математической статистики для планирования и оценки результатов исследований	**Знает:** статистические методы планирования экспериментов и анализа данных в фармацевтической разработке и производстве **Умеет:** планировать факторный эксперимент и анализировать его результаты **Владеет:** навыками работы в статистическом ПО

Компетенции	Индикаторы достижения компетенций	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с индикаторами достижения компетенций
ОПК-4. Способен к анализу, систематизации и представлению данных научных исследований в области обращения лекарственных средств	ИД-ОПК-4.2. Выбирает и применяет методы обработки, оценки и представления результатов научного исследования	**Знает:** способы представления результатов статистического анализа в отчетах **Умеет:** интерпретировать и представлять результаты DoE, SPC, анализа стабильности **Владеет:** навыками подготовки статистического раздела отчета
ПК-6. Способен проводить работы по валидации и контролю качества лекарственных средств и их промышленного производства, обеспечивать мониторинг прошедших валидацию объектов и процессов фармацевтического производства	ИД-ПК-6.1. Планирует и проводит валидацию технологических процессов и квалификацию оборудования ИД-ПК-6.3. Обеспечивает мониторинг поддержания валидированного состояния объектов и процессов	**Знает:** статистические подходы к валидации процессов и мониторингу валидированного состояния (CPV) **Умеет:** рассчитывать индексы Cp, Cpk, строить контрольные карты **Владеет:** навыками статистической оценки стабильности процесса
ПК-11. Способен осуществлять контроль качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и процессов их промышленного производства	ИД-ПК-11.1. Осуществляет контроль качества лекарственных средств по показателям нормативной документации	**Знает:** методы статистической обработки результатов испытаний по ГФ РФ **Умеет:** оценивать соответствие результатов испытаний установленным нормам с учетом неопределенности **Владеет:** навыками расчета доверительных интервалов и оценки выбросов
МПК-1. Способность проводить работы по ранней разработке лекарственных средств, в том числе компьютерному моделированию взаимодействия прототипа лекарства с мишенью, скринингу, биотестированию	Оцениваемое действие по дисциплине: разрабатывать статистически обоснованный план скрининга и подтверждающего исследования.	**Знает:** методы и ограничения, необходимые для решения комплексной задачи по дисциплине **Умеет:** разрабатывать статистически обоснованный план скрининга и подтверждающего исследования **Владеет:** навыками обоснования решения, документирования результатов и оценки ограничений
МПК-4. Умение применять полученные знания и навыки для научных исследований в сфере выявления новых мишеней и перспективных кандидатов в лекарственные препараты	Оцениваемое действие по дисциплине: разрабатывать статистически обоснованный план скрининга и подтверждающего исследования.	**Знает:** методы и ограничения, необходимые для решения комплексной задачи по дисциплине **Умеет:** разрабатывать статистически обоснованный план скрининга и подтверждающего исследования **Владеет:** навыками обоснования решения, документирования результатов и оценки ограничений

4. Объем дисциплины (модуля)

Объем дисциплины (модуля) составляет 2 з.е. (72 академических часов), в том числе 54 академических часов, отведенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, и 18 академических часов на самостоятельную работу обучающихся. Форма промежуточной аттестации – зачет в 1-м семестре.

Вид учебной работы	Всего, ак. ч	Семестр 1
Контактная работа, всего	**54**	**54**

Вид учебной работы	Всего, ак. ч	Семестр 1
в т.ч. занятия лекционного типа	36	36
в т.ч. лабораторные занятия	0	0
в т.ч. практические занятия	0	0
в т.ч. семинары	18	18
Самостоятельная работа обучающегося	18	18
Форма промежуточной аттестации	**–**	**зачет**
Общая трудоемкость, ак. ч / з.е.	72 / 2	72 / 2

Часы промежуточной аттестации отдельно не выделяются; дополнительная нагрузка сверх общей трудоемкости дисциплины не вводится.

5. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий

5.1. Структура дисциплины (модуля) по темам (разделам)

Тема / раздел	Лек.	Лаб.	Практ.	Сем.	СРС	Всего	Контроль
Тема 1. Статистическая обработка результатов фармакопейных испытаний	5	0	0	2	2	9	расчетное задание
Тема 2. Планирование экспериментов (DoE)	7	0	0	3	3	13	расчетное задание
Тема 3. Методология поверхности отклика и проектное пространство	5	0	0	3	3	11	расчетное задание
Тема 4. Статистическое управление процессами	6	0	0	3	3	12	расчетное задание
Тема 5. Статистика в валидации и трансфере	5	0	0	3	3	11	расчетное задание
Тема 6. Анализ данных стабильности	4	0	0	2	2	8	расчетное задание
Тема 7. Многомерный анализ данных в производстве	4	0	0	2	2	8	расчетное задание; комплексный кейс
Итого, семестр 1	**36**	**0**	**0**	**18**	**18**	**72**	**зачет**

5.2. Содержание разделов (тем) дисциплины

№ п/п	Наименование темы	Содержание темы
1	Тема 1. Статистическая обработка результатов фармакопейных испытаний	ОФС ГФ РФ по статистической обработке результатов. Метрологические характеристики, неопределенность, выбросы (критерий Граббса). Сравнение с нормой.
2	Тема 2. Планирование экспериментов (DoE)	Полный и дробный факторные планы, скрининговые планы (Плакетт–Бёрман), центральные композиционные планы, план Бокса–Бенкена, смесевые планы. Эффекты и взаимодействия.
3	Тема 3. Методология поверхности отклика и проектное пространство	Регрессионные модели, адекватность модели, оптимизация, функция желательности. Проектное пространство по ICH Q8(R2).
4	Тема 4. Статистическое управление процессами	Контрольные карты Шухарта (X-R, I-MR), правила Western Electric, индексы воспроизводимости Cp, Cpk, Ppk. Continued Process Verification.
5	Тема 5. Статистика в валидации и трансфере	Выборочный контроль, толерантные интервалы, тесты эквивалентности (TOST), сравнение профилей растворения (f2, бутстреп).
6	Тема 6. Анализ данных стабильности	ICH Q1E: регрессионный анализ, объединение серий (poolability), определение срока годности по доверительной границе. Брекетинг и матрицирование.

№ п/п	Наименование темы	Содержание темы
7	Тема 7. Многомерный анализ данных в производстве	Метод главных компонент (PCA), PLS в PAT и мониторинге процессов, основы машинного обучения. Комплексное задание: При раннем скрининге 12 соединений измеряли активность в трёх технических повторах на одной клеточной культуре. Все повторы объявлены независимыми экспериментами. Предложите корректный план сравнения и подтверждения результатов.

6. Фонд оценочных средств (ФОС, оценочные и методические материалы) для оценивания результатов обучения по дисциплине (модулю)

6.1. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения текущего контроля успеваемости

Текущий контроль успеваемости осуществляется в формах: тестирование, расчетные задания (R, JMP/Minitab/Statistica), мини-проект по DoE. Полный комплект оценочных материалов с ключами и эталонами ответов приведен в Фонде оценочных средств по дисциплине (отдельный документ). Примеры заданий:

1. Индекс Cpk = 1,33 означает, что:
а) брак составляет 5 %; б) процесс центрирован идеально; в) процесс воспроизводим с запасом около 4σ до ближайшей границы допуска; г) процесс не воспроизводим

2. Полный факторный план для 3 факторов на 2 уровнях содержит:
а) 9 опытов; б) 8 опытов; в) 27 опытов; г) 6 опытов

3. План Плакетта–Бёрмана используется преимущественно для:
а) анализа стабильности; б) оптимизации; в) скрининга значимых факторов; г) построения контрольных карт

Пример ситуационной задачи: Требуется оптимизировать состав таблеток с тремя факторами: доля связующего (2–6 %), разрыхлителя (2–8 %), усилие прессования (10–20 кН); отклики – прочность и время распадаемости. Предложите план эксперимента и анализа.

6.2. Оценочные материалы для проведения промежуточной аттестации

Промежуточная аттестация в 1-м семестре проводится в форме: зачет (по результатам текущего контроля и собеседования по вопросам к зачету).

Примерный перечень вопросов к промежуточной аттестации:

1. Статистическая обработка результатов испытаний по ГФ РФ.
2. Выявление выбросов и процедура OOS.
3. Полные и дробные факторные планы.
4. Скрининговые планы эксперимента.
5. Методология поверхности отклика.
6. Проектное пространство (design space) и его статистическое обоснование.
7. Контрольные карты Шухарта.
8. Индексы воспроизводимости процесса.
9. Статистические методы на этапах валидации процесса.
10. Толерантные интервалы и выборочный контроль.
11. Тесты эквивалентности при трансфере методик.

12. Сравнение профилей растворения.
13. Статистическая оценка данных стабильности (ICH Q1E).
14. Многомерный анализ данных в PAT.
15. Обоснуйте план решения комплексной задачи по МПК из раздела 4.3 ФОС и ограничения предлагаемых выводов.

6.3. Шкала и критерии оценивания результатов обучения

Для оценивания результатов обучения по дисциплине используется шкала, соотнесенная с индикаторами достижения компетенций. При промежуточной аттестации в форме зачета оценка «зачтено» соответствует уровням «удовлетворительно», «хорошо», «отлично», оценка «не зачтено» – уровню «неудовлетворительно».

Результат обучения	2 (не зачтено)	3 (зачтено)	4 (зачтено)	5 (зачтено)
Знания	Отсутствие знаний или фрагментарные знания	Общие, но не структурированные знания	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания	Сформированные систематические знания
Умения	Отсутствие умений или частично освоенное умение	В целом успешное, но не систематически осуществляемое умение	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение	Успешное и систематическое умение
Навыки (владение, опыт деятельности)	Отсутствие навыков или фрагментарное применение	В целом успешное, но не систематическое применение	В целом успешное, но сопровождающееся отдельными ошибками применение	Успешное и систематическое применение

7. Ресурсное обеспечение

7.1. Перечень основной и дополнительной литературы

Основная литература:

1. Гмурман,Владимир Ефимович. Руководство к решению задач по теории вероятностей и математической статистике : учеб. пособие для прикладного бакалавриата / В. Е. Гмурман - 11-е изд., перераб. и доп.. М. : Юрайт, 2014. URL: https://nbmgu.ru/order/storing.aspx?uid=6e24af36-83f8-4168-965e-b395021352ae&cat=BOOK&db=BOOK. НБ МГУ: Шифр: 3БС, Г-559.

Дополнительная литература:

1. Дополнительные материалы, относящиеся к темам дисциплины документы и руководства, перечислены ниже:

Нормативные правовые акты и руководства:

1. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2020 г. № 19 "О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01427633/err_06112020_19.

2. Решение Коллегии Евразийской экономической Комиссии от 17 июля 2018 г. № 113 "Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01418296/clcd_20072018_113.

Библиотечные издания используются в соответствии с правилами доступа НБ МГУ. Электронные нормативные документы и открытая учебная документация выделены отдельно; сведения об источниках и условиях доступа включены в реестр ресурсного обеспечения.

7.2. Перечень профессиональных баз данных и информационных справочных систем

– Каталог Научной библиотеки МГУ: https://nbmgu.ru/search/

– Акты ЕАЭС в сфере лекарственных средств: https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/akty-v-sfere-ls.php

7.3. Перечень лицензионного и (или) свободно распространяемого программного обеспечения

R, RStudio (свободное ПО); JMP / Minitab / Statistica при наличии лицензии; MS Excel / МойОфис Таблица.

7.4. Описание материально-технической базы

Требования к условиям реализации дисциплины:

Компьютерный класс со статистическим ПО, мультимедийный проектор.

8. Язык преподавания

Русский.

9. Преподаватель (преподаватели)

Куценко Владимир Александрович, кандидат физико-математических наук

10. Разработчик (разработчики) программы

ФИО, ученая степень, должность, подразделение:

Куценко Владимир Александрович, кандидат физико-математических наук, Дмитрий Дмитриевич Пензар, преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ Андрей Александрович Миронов, доктор биологических наук, профессор факультета биоинженерии и биоинформатики

Соответствие результатов обучения по данному элементу ОПОП результатам освоения ОПОП указано в Общей характеристике ОПОП.

Методические рекомендации и условия для лиц с ОВЗ

Для обучающихся с ограниченными возможностями здоровья и инвалидов формы проведения текущего контроля и промежуточной аттестации устанавливаются с учетом индивидуальных психофизических особенностей (устно, письменно, с использованием электронной информационно-образовательной среды); при необходимости предоставляется дополнительное время для подготовки ответа.