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

Наименование дисциплины:

«Методология поиска новых активных фармацевтических субстанций»

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) «Методология поиска новых активных фармацевтических субстанций» относится к вариативной части ОПОП ВО (фиксированная дисциплина профиля), раздел учебного плана – Блок 1 «Дисциплины (модули)». Дисциплина реализуется на 1-м курсе в 1 и 2-м семестрах.

Цель освоения дисциплины: формирование системных знаний о стратегиях, методах и этапах поиска и оптимизации новых активных фармацевтических субстанций – от выбора и валидации мишени до отбора кандидата для доклинической разработки.

Задачи дисциплины:

– изучить этапы процесса drug discovery и критерии перехода между ними;

– освоить методы идентификации и валидации биологических мишеней;

– изучить подходы к поиску хитов (HTS, фрагментный скрининг, DEL, фенотипический скрининг) и оптимизации соединений-лидеров;

– сформировать умение оценивать свойства кандидата (активность, селективность, ADMET, разрабатываемость) и планировать программу исследований.

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

Освоение дисциплины опирается на знания, полученные на предшествующем уровне высшего образования (бакалавриат/специалитет) в области химии, биологии и фармации.

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
ПК-1. Способен определять цель и задачи исследования, подбирать соответствующую методологию исследования, составлять план исследования, демонстрировать системное понимание области исследования и предлагать методы решения поставленных задач по фармацевтической разработке	ИД-ПК-1.1. На основе системного подхода определяет цель и задачи исследования в области фармацевтической разработки ИД-ПК-1.2. Подбирает методологию и составляет план исследования ИД-ПК-1.3. Предлагает и обосновывает методы решения задач фармацевтической разработки	**Знает:** этапы и стратегии поиска новых АФС, методы скрининга и оптимизации, критерии кандидата **Умеет:** формулировать цель и план исследования по поиску АФС, выбирать скрининговые подходы **Владеет:** навыками анализа структура–активность и выбора соединения-лидера

Компетенции	Индикаторы достижения компетенций	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с индикаторами достижения компетенций
ПК-9. Способен управлять исследованиями в области разработки новых лекарственных средств и технологий, работами по валидации (квалификации), контролю качества фармацевтического производства	ИД-ПК-9.1. Планирует и координирует исследования по разработке новых лекарственных средств и технологий	**Знает:** принципы управления портфелем и программой исследований в drug discovery **Умеет:** планировать этапы программы и критерии принятия решений (go/no-go) **Владеет:** навыками составления плана программы поиска АФС
ОПК-3. Способен организовывать и проводить научные исследования в области обращения лекарственных средств	ИД-ОПК-3.1. Планирует и реализует проекты научной направленности в области обращения лекарственных средств ИД-ОПК-3.2. Применяет широкий набор информационно-поисковых систем для поиска научной информации	**Знает:** источники научной и патентной информации о мишенях и соединениях **Умеет:** проводить поиск в базах данных (ChEMBL, PubChem, патентные БД) **Владеет:** навыками анализа научной литературы
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: планировать проверку новой мишени и критерии выбора соединения-лидера.	**Знает:** методы и ограничения, необходимые для решения комплексной задачи по дисциплине **Умеет:** планировать проверку новой мишени и критерии выбора соединения-лидера **Владеет:** навыками обоснования решения, документирования результатов и оценки ограничений

4. Объем дисциплины (модуля)

Объем дисциплины (модуля) составляет 4 з.е. (144 академических часов), в том числе 100 академических часов, отведенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, и 44 академических часов на самостоятельную работу обучающихся. Форма промежуточной аттестации – зачет в 1-м семестре; экзамен в 2-м семестре.

Вид учебной работы	Всего, ак. ч	Семестр 1	Семестр 2
Контактная работа, всего	**100**	**36**	**64**
в т.ч. занятия лекционного типа	68	36	32
в т.ч. лабораторные занятия	0	0	0
в т.ч. практические занятия	0	0	0
в т.ч. семинары	32	0	32
Самостоятельная работа обучающегося	44	36	8
Форма промежуточной аттестации	**–**	**зачет**	**экзамен**
Общая трудоемкость, ак. ч / з.е.	144 / 4	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
Семестр 1							
Тема 1. Процесс создания лекарств: этапы и экономика	8	0	0	0	8	16	опрос, тестирование
Тема 2. Биологические мишени: идентификация и валидация	10	0	0	0	10	20	опрос, тестирование
Тема 3. Природные соединения и медицинская химия как источники АФС	8	0	0	0	8	16	опрос, тестирование
Тема 4. Скрининг: HTS, фрагментный и фенотипический	10	0	0	0	10	20	опрос, тестирование
Итого, семестр 1	**36**	**0**	**0**	**0**	**36**	**72**	**зачет**
Семестр 2							
Тема 5. От хита к лидеру: SAR и многопараметрическая оптимизация	7	0	0	7	2	16	опрос, тестирование
Тема 6. ADMET-профилирование на ранних этапах	7	0	0	7	2	16	опрос, тестирование
Тема 7. Новые модальности	6	0	0	6	1	13	опрос, тестирование
Тема 8. Биологические препараты: поиск и оптимизация	5	0	0	5	1	11	опрос, тестирование
Тема 9. Отбор кандидата и переход к разработке	7	0	0	7	2	16	проект; комплексный кейс
Итого, семестр 2	**32**	**0**	**0**	**32**	**8**	**72**	**экзамен**
Итого	**68**	**0**	**0**	**32**	**44**	**144**	

5.2. Содержание разделов (тем) дисциплины

№ п/п	Наименование темы	Содержание темы
1	Тема 1. Процесс создания лекарств: этапы и экономика	Цепочка target → hit → lead → candidate → IND. Вероятность успеха и стоимость этапов. Стратегии фармкомпаний и академических центров. Примеры успешных программ.
2	Тема 2. Биологические мишени: идентификация и валидация	Геномные, протеомные и генетические подходы, GWAS, CRISPR-скрининги, «druggability». Валидация мишени: генетическая, фармакологическая, трансляционная.
3	Тема 3. Природные соединения и медицинская химия как источники АФС	Природные продукты, полусинтетические производные. Привилегированные структуры. Биоизостерия. Правила Липинского и Вебера.
4	Тема 4. Скрининг: HTS, фрагментный и фенотипический	Разработка тест-систем (биохимических, клеточных), Z'-фактор, контроль ложноположительных результатов (PAINS). Фрагментный скрининг, DNA-encoded libraries, фенотипический скрининг.
5	Тема 5. От хита к лидеру: SAR и многопараметрическая оптимизация	Анализ структура–активность, лиганд-эффективность (LE, LipE), селективность, оптимизация физико-химических свойств.
6	Тема 6. ADMET-профилирование на ранних этапах	Растворимость, проницаемость (PAMPA, Caco-2), метаболическая стабильность (микросомы, гепатоциты), ингибирование CYP, связывание с белками, hERG, генотоксичность (Ames).
7	Тема 7. Новые модальности	Пептиды, олигонуклеотиды (siRNA, ASO), PROTAC и молекулярные клеи, ковалентные ингибиторы, антитело-лекарственные конъюгаты.

№ п/п	Наименование темы	Содержание темы
8	Тема 8. Биологические препараты: поиск и оптимизация	Поиск антител (гибридомы, фаговый дисплей, трансгенные животные), гуманизация, оптимизация аффинности и разрабатываемости (developability).
9	Тема 9. Отбор кандидата и переход к разработке	Target Candidate Profile, Target Product Profile. Критерии go/no-go. Интеллектуальная собственность, патентование. Планирование IND-enabling исследований. Комплексное задание: Лаборатория предлагает ингибировать новую мишень при фиброзе. Определите критерии обоснованности мишени и план получения воспроизводимого результата до выбора соединения-лидера.

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: опрос, тестирование, анализ кейсов, групповой проект «Программа поиска АФС». Полный комплект оценочных материалов с ключами и эталонами ответов приведен в Фонде оценочных средств по дисциплине (отдельный документ). Примеры заданий:

1. Правило Липинского «пяти» ограничивает молекулярную массу соединения значением не более:
а) 300 Да; б) 500 Да; в) 700 Да; г) 1000 Да

2. Z'-фактор используется для оценки:
а) качества скринингового теста; б) токсичности; в) активности соединения; г) липофильности

3. Тест Эймса используется для оценки:
а) проницаемости; б) гепатотоксичности; в) мутагенности; г) кардиотоксичности

Пример ситуационной задачи: Соединение-лидер ингибитора киназы имеет IC50 = 5 нМ, но низкую растворимость (2 мкг/мл), высокую липофильность (logD = 5,2) и быстрый метаболизм в микросомах. Предложите стратегию оптимизации.

Примерные темы докладов (рефератов, эссе, проектов):

1. История создания иматиниба: от мишени к препарату
2. PROTAC: перспективы и ограничения
3. Фенотипический скрининг: возвращение метода
4. Роль ИИ в поиске новых АФС
5. Разработка ингибиторов KRAS

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).

Промежуточная аттестация в 2-м семестре проводится в форме: экзамен (устно по билетам, билет содержит два теоретических вопроса и ситуационную задачу).

Примерный перечень вопросов к промежуточной аттестации:

1. Этапы процесса создания нового ЛС и их характеристика.

2. Экономика и риски drug discovery.
3. Методы идентификации биологических мишеней.
4. Валидация мишеней.
5. Природные соединения как источник АФС.
6. Правила «лекарственного подобия» (drug-likeness).
7. Разработка и валидация скрининговых тест-систем.
8. Высокопроизводительный скрининг.
9. Фрагментный скрининг и DNA-encoded libraries.
10. Фенотипический скрининг и деконволюция мишени.
11. Анализ структура–активность; биоизостерия.
12. Многопараметрическая оптимизация соединений-лидеров.
13. Ранняя оценка ADMET.
14. Оценка кардиотоксичности и генотоксичности на ранних этапах.
15. Пептиды и олигонуклеотиды как новые модальности.
16. Направленная деградация белков (PROTAC).
17. Поиск и оптимизация терапевтических антител.
18. Target Product Profile и критерии выбора кандидата.
19. Патентная защита в drug discovery.
20. 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. Беликов,Владимир Георгиевич. Фармацевтическая химия : учеб. пособие / В. Г. Беликов. М. : МЕДпресс-информ, 2009. URL: https://nbmgu.ru/order/storing.aspx?uid=dd17a274-693f-4a07-9a42-48f8574d2139&cat=BOOK&db=BOOK. НБ МГУ: Шифр: 4К, Б-432.

Дополнительная литература:

1. Головин А.В. Поиск новых биоактивных молекул и хемоинформатика. Молекулярное моделирование в применении к биомолекулам. ФББ МГУ, 2024 [Электронный ресурс]. URL: https://kodomo.fbb.msu.ru/~golovin/mmlectures/ll2.pdf.

Нормативные правовые акты и руководства:

1. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202 "Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01423931/clcd_29112019_202.
2. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2020 г. № 26 "О Руководстве по разработке и производству активных фармацевтических субстанций [Электронный ресурс]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01428222/err_28122020_26.

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

– Головин А.В. Поиск новых биоактивных молекул и хемоинформатика. Молекулярное моделирование в применении к биомолекулам. ФББ МГУ, 2024 [Электронный ресурс]. URL: https://kodomo.fbb.msu.ru/~golovin/mmlectures/ll2.pdf

– 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

Операционная система, офисный пакет (МойОфис / LibreOffice), браузер, программа просмотра PDF, система видеоконференцсвязи, электронная образовательная среда факультета.

7.4. Описание материально-технической базы

Требования к условиям реализации дисциплины:

Учебная аудитория для проведения занятий лекционного и семинарского типа, групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля и промежуточной аттестации, оснащенная мультимедийным проектором, экраном, компьютером с выходом в

сеть Интернет. Помещение для самостоятельной работы обучающихся с компьютерной техникой, подключенной к сети Интернет и обеспечивающей доступ в электронную информационно-образовательную среду МГУ.

8. Язык преподавания

Русский.

9. Преподаватель (преподаватели)

ФИО, ученая степень, звание, должность, подразделение:
Шилов Борис Владимирович, кандидат медицинских наук

10. Разработчик (разработчики) программы

ФИО, ученая степень, должность, подразделение:
Шилов Борис Владимирович, кандидат медицинских наук

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.