

Программа утверждена на заседании
Ученого Совета химического факультета
Протокол № 4 от 29 мая 2014 г.

Рабочая программа дисциплины (модуля)

1. Наименование дисциплины (модуля): **Принципы создания металлосодержащих лекарственных препаратов**

Цели освоения дисциплины: формирование представлений о базовых принципах создания структур лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла.

Задачи освоения дисциплины:

- 1) Формирование представлений об основных подходах к синтезу лекарственных веществ, содержащих атом металла, методах их модификации.
- 2) Формирование представлений о базовых приемах оптимизации соединения-лидера с учетом теоретических положений о взаимосвязи химической структуры молекулы лекарственного препарата и его биологической мишени.

2. Уровень высшего образования аспирантура.

3. Направление подготовки: 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) 02.00.16 Медицинская химия.

4. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП, блок «Дисциплины (модули)»

5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

Формируемые компетенции (код компетенции)	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)
УК-1 способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях	З1 (УК-1) ЗНАТЬ: методы критического анализа и оценки современных научных достижений, а также методы генерирования новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях. В2 (УК-1) ВЛАДЕТЬ: навыками критического анализа и оценки со-

	временных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.
УК-2 способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки	31(УК-2) ЗНАТЬ: методы научно-исследовательской деятельности.
ОПК-1 способность самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий	У1 (ОПК-1) УМЕТЬ: выбирать и применять в профессиональной деятельности экспериментальные и расчетно- теоретические методы исследования.
ПК-14 способность к самостоятельному проведению научно-исследовательской работы и получению научных результатов, удовлетворяющих установленным требованиям к содержанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по направленности (научной специальности) 02.00.16 Медицинская химия	36 (ПК-14) Знать основные приемы синтеза лекарственных металлосодержащих веществ и методы их оптимизации У4 (ПК-14) Уметь применять основные приемы синтеза лекарственных металлосодержащих веществ и уметь их оптимизировать В4 (ПК-14) Владеть основными подходами и методами модификации соединения-лидера для синтеза металлосодержащих физиологически активных

6. Объем дисциплины (модуля) в зачетных единицах с указанием количества академических или астрономических часов, выделенных на контактную работу обучающихся с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающихся:

Объем дисциплины (модуля) составляет 3 зачетных единицы, всего 108 часов, из которых 74 часа составляет контактная работа студента с преподавателем (36 часов занятия лекционного типа, 10 часов занятия семинарского типа, 4 часа групповых и индивидуальных консультаций, 8 часов - мероприятий текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации), 34 часа составляет самостоятельная работа учащегося.

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

Для того чтобы формирование данной компетенции было возможно, обучающийся должен

Знать: общий курс органической химии и неорганической химии

Уметь: применять основные методы синтеза металлосодержащих веществ

8. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам.

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля), форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)	Всего (часы)	В том числе								
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы из них						Самостоятельная работа обучающегося, часы из них		
		Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	Групповые консультации	Индивидуальные консультации	Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации	Всего	Выполнение домашних заданий	Подготовка рефератов.п..	Всего
Основные термины и понятия, связь неорганической медицинской химии с биологической неорганической химией. Классификация лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла.	10	4	2				6			4
Основные подходы к созданию металлосодержащих лекарственных препаратов. Специфические методы конструирования органических лигандов в неорганической медицинской химии.	18	10	2			2	14			4

Применение соединений металлов в качестве средств терапии и диагностики. Особенности взаимодействия с биомолекулами. Типы механизмов биологического действия.	20	12	2			2	16			4
Металлопротеины - биологические мишени действия лекарств.	18	10	2				14			4
Методы синтеза лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла.	20	12	2				16			4
Промежуточная аттестация, зачет	22			4		4	8			14
Итого	108	48	10	4		8	74			34

8. Образовательные технологии.

Занятия проводятся как с помощью традиционных образовательных технологий, так и с применением современных компьютерных программ.

9. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы по дисциплине (модулю): презентации к лекционным занятиям.

10. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и вспомогательной учебной литературы ко всему курсу

Основная литература

1. Конспект лекций.
2. И. Бертини, Г. Грей, Э. Стифель, Дж. Валентине. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность: в 2 т.; пер. с англ. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013. 1057 с.

3. Биометаллоорганическая химия. Под ред. Ж. Жауэна, пер. с англ. – М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2009. 497 с.
4. Ю.В.Чистяков. Основы бионеорганической химии. М.: Химия, Колос, 2007, 539 с.
5. М.Дж. Нил. Наглядная фармакология: М.: ГЭОТАР–Медиа. 2008. 104 с.

Дополнительная литература

1. Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine. Eds. M. Gielen, E.R.T. Tieknik. Wiley, 2005.
2. Medicinal Bioinorganic Chemistry. Ed. E. Alessio. Wiley-VCH, 2011.
3. Medicinal Inorganic Chemistry Eds. J.L. Sessler, S.R. Doctrow, T.J. McMurry, S.J. Lippard. Oxford University Press, 2005.
4. Metals in Medicine. Ed. J.C.Dabrowiak. Wiley, 2009.
5. Handbook of Metalloproteins, A. Messerschmidt, Eds. R. Huber, T.L. Poulos, K. Wieghardt. John Wiley & Sons, Ltd., 2001.
6. Metal Ions in Biological Systems. Eds. A.Sigel, H.Sigel. Marcel Dekker, Inc., New York. 1980-2005. Wiley, 2006-2016.
7. Ligand Design in Medicinal Inorganic Chemistry. Ed. T. Storr. Wiley, 2014. 472 с.
8. Metzler-Nolte N., Salmain M., The Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene. In “Ferrocenes”, John Wiley & Sons, Ltd., 2008.
9. Textbook of Inorganic Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. Eds. J. S.Qadry, S.Z. Qadry. CBS Publisher & Distributors P Ltd; 11th edition, 2012. 286 с.

Периодическая литература

1. Journal of Medicinal Chemistry
2. Journal of Medicinal Chemistry Letters
3. Bioorganic and Medicinal Chemistry
4. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters
5. Chemical Reviews
6. Angewandte Chemie International Edition
7. Journal of Organic Chemistry
8. Chemistry - A European Journal
9. Chemical Communications
10. Chemical Science
11. Organic Letters
12. Nature Chemistry

Для всех перечисленных изданий открыт доступ с сервера химического факультета МГУ

- Перечень используемых информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса, включая программное обеспечение, информационные справочные системы (при необходимости):

Интернет-ресурсы

Сайт с презентациями лекций и семинаров ведущих ученых «Henry Stewart Talks Online Collections». Раздел «Drug discovery»:
http://hstalks.com/main/browse_series.php?j=763&c=252

1. Сайт с презентациями лекций и семинаров ведущих ученых «Henry Stewart Talks Online Collections». Раздел «Drug discovery»:
2. http://hstalks.com/main/browse_series.php?j=763&c=252
3. <http://eu.wiley.com/WileyCDA/>
4. <http://www.sdf.org.uk/user-involvement/our-approach-peer-research-model/>
5. <https://drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=3523>
6. <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/>

- Описание материально-технической базы.

Занятия проводятся в учебной аудитории, оборудованной доской, компьютером, проектором. Домашние задания выполняются с использованием персональных компьютеров студентов.

11. Язык преподавания – русский

12. Преподаватели:

Доктор химических наук, профессор Милаева Елена Рудольфовна, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, e-mail: helenamilaeva@mail.ru, телефоны (495)-939-38-64

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

1. Планируемые результаты обучения для формирования компетенций п.5 и соответствующие им критерии оценивания приведены в Приложении 1.
2. Материалы к текущей (контрольные работы, вопросы к коллоквиумам и пр.), промежуточной аттестации (вопросы к зачету)

1. Образец лекционной контрольной работы.

· Образец лекционной контрольной работы №1 по теме: «Основные подходы к созданию металлосодержащих лекарственных препаратов. Специфические методы конструирования органических лигандов в неорганической медицинской химии».

Задание 1. Приведите примеры конструирования физиологически активных соединений металлов путем изменения степени окисления атома металла.

Задание 2. Приведите примеры фотоактивных соединений металлов. Укажите, какие органические лиганды применяются для их конструирования.

Задание 3. Напишите формулу хлорохина и пути модификации его молекулы для создания антибактериальных средств.

· Образец лекционной контрольной работы №2 по теме: «Применение соединений металлов в качестве средств терапии и диагностики. Особенности взаимодействия с биомолекулами. Типы механизмов биологического действия».

Задание 1. Напишите схему механизма действия блеомицина с участием эндогенного железа.

Задание 2. Каков механизм действия цисплатина. Предложите пути модификации цисплатина с целью улучшения биодоступности.

Задание 3. Опишите роль металлов в продукции активных метаболитов кислорода.

2. Образец домашнего задания по разделу «Методы синтеза лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла».

Аспирант готовит и представляет на семинаре сообщение о статье из ведущего мирового журнала, например Nature Chemistry, о синтезе нового физиологически активного вещества содержащего металл. В докладе требуется описать: 1) молекулярную мишень действия создаваемого вещества, 2) происхождение структуры прототипа, 3) детальный синтез молекулы и конкретные приемы его модификации, 4) результаты биотестирования и их сравнение с известными лекарственными препаратами. Необходимо дать собственную оценку проведенному исследованию.

Аспирант готовит и представляет на семинаре доклад о создании конкретного лекарственного препарата, выпущенного на рынок в 2015-2016 годах.

3. Вопросы для зачета.

1. Основные термины и понятия, связь неорганической медицинской химии с биологической неорганической химией. Классификация лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла. Исторические этапы развития неорганической медицинской химии. Связь неорганической медицинской химии с биологической неорганической химией. Некоторые понятия и термины неорганической медицинской химии. Цели и принципы медицинской неорганической химии. Возможные типы классификации лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла (по природе металла, по химической структуре, по типу (механизму) действия в организме, по типам заболеваний (нозологическим группам)).

2. Основные подходы к созданию металлосодержащих лекарственных препаратов. Специфические методы конструирования органических лигандов в неорганической медицинской химии. Стратегия создания препаратов на основе соединений металлов. Концепция «мишени». Стратегия поиска соединений-лидеров. Понятие о фармако- и химиотерапии. Бинарная терапия. Лучевая терапия. Основные этапы конструирования лекарственных препаратов на основе соединений металлов. Конструирование молекулы путем варьирования природы металла, его степени окисления, координационного числа, геометрии, введения в молекулу различных органических лигандов, в том числе фармакологически активных, а также лигандов – нейтральных молекул фармпрепаратов органической природы. Рациональные подходы к созданию структур различных органических лигандов в неорганической медицинской химии (обеспечение доставки соединения металла к биологической мишени, увеличение растворимости, повышение устойчивости по отношению к гидролизу и др.). Понятие хелатотерапии. Создание органических хелаторов металлов.

3. Применение соединений металлов в качестве средств терапии и диагностики. Особенности взаимодействия с биомишенями. Типы механизмов биологического действия. Химические свойства различных типов соединений металлов, обеспечивающие физиологическую активность. Роль металла и органического лиганда в механизме действия. Соединения металлов в терапии опухолевых заболеваний. История и значение открытия цисплатина. Механизм действия. Аналоги цисплатина. Действие комплексов Pt(II) и Pt(IV). Полиядерные комплексы платины. Синтез и исследование антипролиферативной активности комплексов рутения. Макроциклические комплексы металлов в фотодинамической терапии рака. Фотофрин I и II, фотогем. Механизм действия. Соединения металлов в МРТ. Радиофармацевтические препараты. Соединения Mn, Tc, Re, Gd, Mп в магнитно-резонансной томографии (МРТ). Омискан. Контрастные реагенты для диагностики на основе технеция. Люминесцентные лантанидные пробы для диагностики и терапии. Соединения металлов как биоматериалы, биозонды, геносенсоры и биосенсоры. Применение соединений металлов в иммуноанализе.

4. Металлопротеины - биологические мишени действия лекарств.

Гемовый белок циклооксигеназа – мишень действия противовоспалительных препаратов. Ибупрофен и его аналоги.

Железосодержащий белок липоксигеназа. Мо-зависимый фермент ксантиноксидаза – мишень действия противоподагрического препарата аллопуринола. Zn-зависимый фермент карбоангидраза II – мишень действия противоглаукомного средства гидрохлорида дорзоламида. Zn-зависимая протеиназа АПФ (ангиотензин-превращающего фермента) – мишень действия каптоприла. Zn-

зависимый фермент β -лактамаза – мишень действия антибиотиков ряда пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов. Zn-зависимые ферменты ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы – мишени действия противовирусного средства ритонавир. Cu-зависимый фермент дофамин- β -гидроксилаза – мишень действия гиперцицина и его производного псевдогиперцицина. Гемовый белок индоламин 2,3-диоксигеназа 1 – мишень для создания препаратов иммунотерапипирака. Применении гемовых белков семейства цитохромов P450 при изучении биохимических свойств лекарственных препаратов.

5. Методы синтеза лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла. Синтетические подходы органической, неорганической, координационной и элементоорганической химии, которые используются для получения физиологически активных соединений металлов. Методы синтеза координационных и металлоорганических соединений. Влияние природы металла, степени окисления, координационного числа, геометрии на физико-химические свойства соединений металлов. Устойчивость соединений металлов в воде, буферных растворах. Реакции лигандного обмена. Гидрофильность и липофильность соединений металлов. Особенности технологии синтеза субстанций лекарственных препаратов. Примеры промышленных регламентов получения субстанций лекарственных средств на основе соединений металлов.

Методические материалы для проведения процедур оценивания результатов обучения

Зачет проводится по билетам. В ходе сдачи зачета проверяется, в первую очередь, формирование «знаниевой» компоненты компетенций, перечисленных в п.5, а также сформированность перечисленных в п.5 умений. Уровень знаний аспиранта по каждому вопросу оценивается на «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно». В случае, если на все вопросы был дан ответ, оцененный не ниже чем «удовлетворительно», аспирант получает общую оценку «зачтено». Ведомость приема зачета подписывается членами комиссии.

Приложение 1.

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине «Принципы создания металлосодержащих лекарственных препаратов» на основе карт компетенций выпускников

РЕЗУЛЬТАТ ОБУ- ЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)	КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю) и ШКАЛА оценивания					ПРОЦЕДУРЫ ОЦЕНИВА- НИЯ*
	1	2	3	4	5	
31 (УК-1) ЗНАТЬ: методы критическо- го анализа и оценки современных науч- ных достижений, а также методы гене- рирования новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в меж- дисциплинарных областях	Отсутствие зна- ний о современ- ных достижен- иях медицинской химии	Фрагментар- ные знания о современных достижениях медицинской химии	Неполные знания о современных достижениях ме- дицинской химии	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания о со- временных дос- тижениях меди- цинской химии	Сформирован- ные системати- ческие знания о современных достижениях медицинской химии.	Зачет в форме индивиду- ального собе- седования
В2 (УК-1) ВЛАДЕТЬ: навыками	Отсутствие на- выков	Фрагментар- ные навыки критического анализа и оценки совре- менных науч- ных достиже- ний и резуль- татов деятель- ности по реше- нию исследова-	Неполные навыки критического анализа и оценки современных на- учных достиже- ний и результатов деятельности по решению иссле- довательских и практических за- дач в области ме-	Сформированные, но содержащие Сформированные отдельные пробелы навыки	Сформирован- ные устойчивые навыки критиче- ского анализа и оценки совре- менных научных достижений и результатов дея- тельности по решению иссле- довательских и	Зачет в форме индивиду- ального собе- седования

		тельных и практических задач в области медицинской химии	дицинской химии.		практических задач в области медицинской химии	
31(УК-2) ЗНАТЬ: методы научно-исследовательской деятельности.	Отсутствие знаний о методах научно-исследовательской деятельности в области медицинской химии	Фрагментарные знания о методах научно-исследовательской деятельности в области медицинской химии.	Неполные знания о методах научно-исследовательской деятельности в области медицинской химии.	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания о методах научно-исследовательской деятельности в области медицинской химии.	Сформированные систематические знания о методах научно-исследовательской деятельности в области медицинской химии.	Зачет в форме индивидуального собеседования
У1 (ОПК-1) УМЕТЬ: выбирать и применять в профессиональной деятельности экспериментальные и расчетно-теоретические методы исследования.	Отсутствие умений	Частично освоенное умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования в области медицинской химии	В целом успешное, но не систематическое умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования в области медицинской химии	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования в области медицинской химии	Успешное и систематическое умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования в области медицинской химии	Письменное решение задач
36 (ПК-14) ЗНАТЬ: основные приемы синтеза лекарственных металлосодерживающих веществ и методы их оптимизации	Отсутствие знаний	Фрагментарные представления об основных приемах синтеза лекарственных металлосодер-	В целом успешные, но не систематические представления об основных приемах синтеза лекарственных металло-	В целом успешные, но содержащие отдельные пробелы, представления об основных приемах синтеза лекарст-	Сформированные представления об основных приемах синтеза лекарственных металлосодерживающих веществ и	Оценочные средства текущего контроля - контрольные работы. Оценочные сред-

		жащих веществ и методы их оптимизации	содержащих веществ и методы их оптимизации	венных металло-содержащих веществ и методы их оптимизации	методы их оптимизации	ства промежуточного контроля - зачет по дисциплине
У4 (ПК-14) УМЕТЬ: применять основные приемы синтеза лекарственных металлосодержащих веществ и уметь их оптимизировать	Отсутствие умений	Ограниченное умение применять основные приемы синтеза лекарственных металлосодержащих веществ при решении простейших стандартных задач	В целом успешное, но не систематическое умение применять основные приемы синтеза лекарственных металлосодержащих веществ и уметь их оптимизировать	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы использование умения применять основные приемы синтеза лекарственных металлосодержащих веществ и уметь их оптимизировать	Сформированное умение применять основные приемы синтеза лекарственных металлосодержащих веществ и уметь их оптимизировать	Оценочные средства текущего контроля - контрольные работы. Оценочные средства промежуточного контроля - зачет по дисциплине
В4 (ПК-14) ВЛАДЕТЬ: основными подходами и методами модификации соединения-лидера для синтеза металлосодержащих физиологически активных веществ	Отсутствие навыков	Фрагментарное владение навыками применения методов модификации соединения-лидера для синтеза металлосодержащих физиологически активных веществ	В целом успешное, но не систематическое владение навыками применения методов модификации соединения-лидера для синтеза металлосодержащих физиологически активных веществ	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы владение навыками применения методов модификации соединения-лидера для синтеза металлосодержащих физиологически активных веществ	Успешное и систематическое владение навыками применения методов модификации соединения-лидера для синтеза металлосодержащих физиологически активных веществ	Оценочные средства промежуточного контроля - зачет по дисциплине