

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского»**

Химический факультет

УТВЕРЖДЕНО
решением Ученого совета ННГУ
протокол № 6 от 31.05.2023 г.

Рабочая программа дисциплины

Фармацевтическая химия

Уровень высшего образования
Магистратура

Направление подготовки / специальность
04.04.01 - Химия

Направленность образовательной программы
Органическая и медицинская химия

Форма обучения
очная, очно-заочная

г. Нижний Новгород

2023 год начала подготовки

1. Место дисциплины в структуре ОПОП

Дисциплина Б1.В.03.ДВ.03.02 Фармацевтическая химия относится к части, формируемой участниками образовательных отношений образовательной программы.

2. Планируемые результаты обучения по дисциплине, соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями и индикаторами достижения компетенций)

Формируемые компетенции (код, содержание компетенции)	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), в соответствии с индикатором достижения компетенции		Наименование оценочного средства	
	Индикатор достижения компетенции (код, содержание индикатора)	Результаты обучения по дисциплине	Для текущего контроля успеваемости	Для промежуточной аттестации
ПК-1-н: Способен планировать работу и выбирать адекватные методы решения научно-исследовательских задач в выбранной области химии, химической технологии и/или смежных с химией науках	ПК-1-н.1: Составляет общий план исследования и детальные планы отдельных стадий ПК-1-н.2: Выбирает экспериментальные и расчетно-теоретические методы решения поставленной задачи исходя из имеющихся материальных и временных ресурсов	ПК-1-н.1: Уметь проводить тактическое и стратегическое планирование научно-исследовательских работ Знать основные теоретические и экспериментальные подходы фармацевтической химии ПК-1-н.2: Владеть базовыми понятиями фармацевтической химии для постановки задач и реализации мультидисциплинарных исследований	Собеседование	Зачёт: Отчет по лабораторным работам Реферат
ПК-2-н: Способен проводить информационные исследования в выбранной области химии, химической технологии и/или смежных с химией науках	ПК-2-н.1: Проводит поиск специализированной информации в информационных базах данных ПК-2-н.2: Анализирует и обобщает результаты информационного поиска по тематике проекта в области неорганической химии и/или смежных с химией науках	ПК-2-н.1: Уметь формулировать поисковые запросы для проведения эффективного поиска научной информации Знать основные источники научной информации, их ограничения по тематикам, доступу и т.д. ПК-2-н.2: Владеть навыками работы в онлайн библиографических мультидисциплинарных и специализированных базах данных	Собеседование	Зачёт: Отчет по лабораторным работам Реферат

--	--	--	--	--

3. Структура и содержание дисциплины

3.1 Трудоемкость дисциплины

	очная	очно-заочная
Общая трудоемкость, з.е.	4	4
Часов по учебному плану	144	144
в том числе		
аудиторные занятия (контактная работа):		
- занятия лекционного типа	36	36
- занятия семинарского типа (практические занятия / лабораторные работы)	36	36
- КСР	1	1
самостоятельная работа	71	71
Промежуточная аттестация	0 зачёт	0 зачёт

3.2. Содержание дисциплины

(структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и виды учебных занятий)

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины	Всего (часы)		в том числе							
			Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы из них						Самостоятельная работа обучающегося, часы	
			Занятия лекционного типа		Занятия семинарского типа (практические занятия/лабораторные работы), часы		Всего			
	о ф о	о з ф о	о ф о	о з ф о	о ф о	о з ф о	о ф о	о з ф о	о ф о	о з ф о
Тема 1.Общие подходы, терминология фармацевтической химии и требования к лекарственным средствам. Биофармацевтический подход к синтезу лекарственных веществ и дизайну лекарственных форм.	13	13	2	2	3	3	5	5	8	8
Тема 2. Стратегии создания новых лекарственных веществ. Принцип химического модифицирования, принцип введения фармакофорных групп, стратегия пролекарств, концепция антиметаболитов, принцип молекулярного моделирования, принцип взаимодействия с биологическими мишенями.	18	18	6	6	4	4	10	10	8	8
Тема 3. Контроль качества лекарственных средств. Фармацевтический и фармакопейный анализ. Стандартизация активной фармацевтической субстанции и валидация аналитических методик.	23	23	6	6	5	5	11	11	12	12

Тема 4. Связь строения с биологической активностью на примере ряда групп препаратов (стероиды, пиримидины, антибиотики и др.).	22	22	6	6	6	6	12	12	10	10
Тема 5. Методологические подходы к усовершенствованию синтеза лекарственных веществ. Органический и неорганический синтез биомиметических препаратов.	18	18	4	4	6	6	10	10	8	8
Тема 6. Вспомогательные вещества и наноразмерные системы доставки в лекарственных средствах. Свойства и анализ. Обеспечение безопасности радионуклидных препаратов.	32	32	6	6	6	6	12	12	20	20
Тема 7. Влияние условий хранения на качество лекарственных средств. Физико-химические процессы, происходящие при хранении. Прогнозирование сроков хранения. Стабилизаторы.	17	17	6	6	6	6	12	12	5	5
Аттестация	0	0								
КСР	1	1					1	1		
Итого	144	144	36	36	36	36	73	73	71	71

4. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы обучающихся

Для обеспечения самостоятельной работы обучающихся используются:

- электронный курс "." (.).
- открытый онлайн-курс МООС "." (.).

Иные учебно-методические материалы: .

5. Фонд оценочных средств для текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)

5.1 Типовые задания, необходимые для оценки результатов обучения при проведении текущего контроля успеваемости с указанием критериев их оценивания:

5.1.1 Типовые задания (оценочное средство - Собеседование) для оценки сформированности компетенции ПК-1-н

Общие требования к созданию новых ЛС

- 1) Что такое фармакокинетическая кривая и что означает характеристика AUC?
- 2) В чём различия фармакокинетики и фармакодинамики?
- 3) Что и как определяют по фармакокинетической кривой при 50% снижении концентрации ЛВ в плазме?

Задача 1

Основным эндогенным тормозным медиатором в центральной нервной системе животных и человека (веществом с «успокаивающим» действием) является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Она присутствует практически во всех нервных клетках. В настоящее время проводится интенсивный поиск веществ, способных заменить ГАМК. Одним из подходов в таких исследованиях является поиск биоизостерных аналогов ГАМК.

1.1.1. Приведите структурную формулу гамма-аминомасляной кислоты.

1.1.2. Ниже приведены шесть структур (Рис. 1), три из них представляют собой биоизостеры по отношению к ГАМК. Укажите, какие именно и обоснуйте свой выбор. Какие свойства выбранных Вами молекул определяют их биоизостерность по отношению к гамма-аминомасляной кислоте?

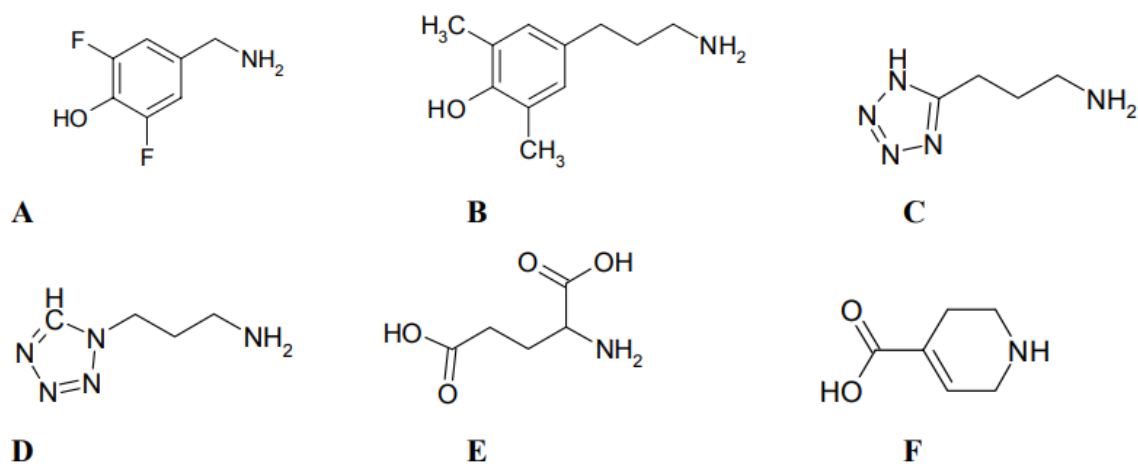


Рисунок 1. Структуры соединений (к заданиям 1.1.2-1.1.4)

1.1.3. Почему оставшиеся три структуры не являются биоизостерами по отношению к гамма-аминомасляной кислоте?

1.1.4. Как влияют заместители в бензольных кольцах структур А и В на кислотно-основные свойства молекул?

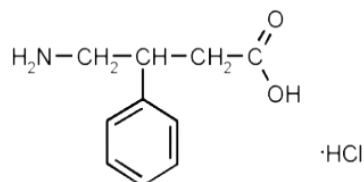
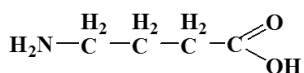
Задача 2

Поясните, какие из четырех представленных ЛВ (Рис. 2) – ноотропов являются неклассическими биоизостерами, а какие можно отнести к классическим биоизостерам ГАМК?

Какие свойства позволяют их отнести к определенному классу биоизостер?

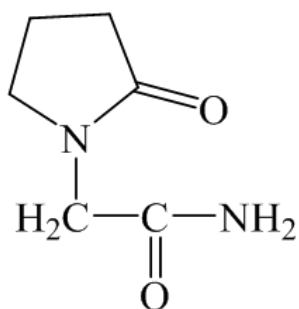
Предложите формулы нескольких других ноотропов ГАМК-эргического действия на основе данных таблиц 1 и 3.

ГАМК



Фенибут

Пирацетам



Фенотропил

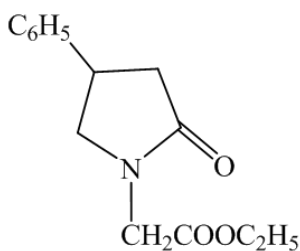


Рисунок 2. Лекарственные вещества-ноотропы

Задача 3

В таблице представлены производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), проявляющие различные фармакологические эффекты.

Напишите формулы всех соединений и найдите среди них классические и неклассические биоизостеры.

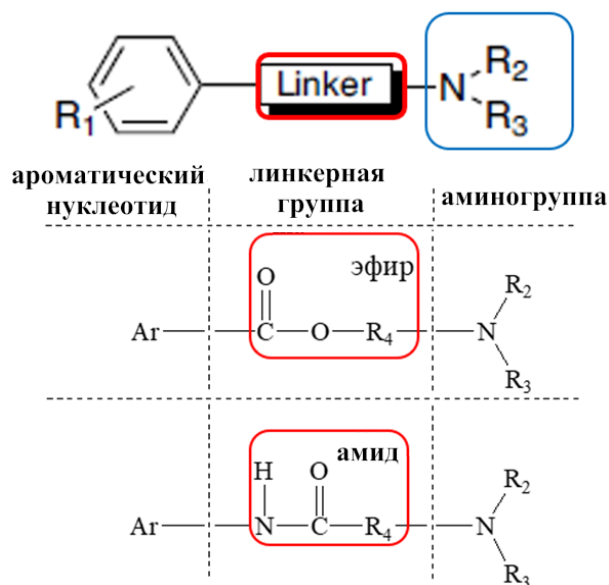
При ответе воспользуйтесь таблицами 1 и 3 и отметьте категории и функциональные группы биоизостеров.

Таблица. Фармакологические эффекты производных гамма-аминомасляной кислоты

Изменения в R		Эффекты	Препараты
C	R		
C-2	$R^6 = Cl, OH$	Седативные и антиконвульсивные свойства	
	$R^6 = NH_2$	Токсичность, уменьшение ГАМК-подобной активности	
C-3	$R^5 = OH$	Противосудорожный эффект	Гамибетал, Буксамин
	$R^5 = Ph$	Противоэпилептическое и седативное действие	Фенигама
	$R^5 = C_6H_4Cl-p$	Антиспастическое	Лиоресал
C-4	$R^4 = -CH-CH_2$	Противоэпилептическое	Вигабатрин
C-2	C_6H_{11}	Противоэпилептическое	Габапентин

Задача 4

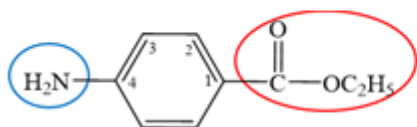
Для местных анестетиков справедлива общая формула:



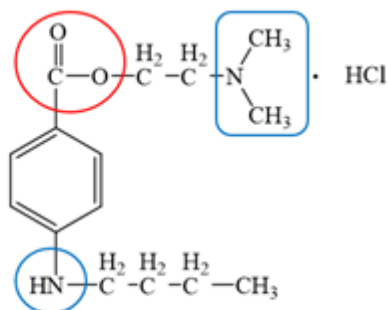
Напишите формулы и обоснуйте вид биоизостеризма (классический/неклассический) для ЛВ на рисунке, отметьте категорию и ряд биоизостеров (Таблица 1).

Отметьте изостерные функциональные группы, обуславливающие основное фармакологическое действие. Обозначьте линкерную группу.

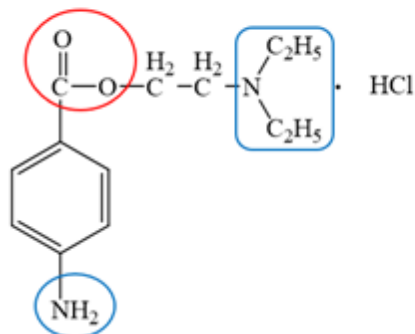
Бензокаин (Benzocaine) Анестезин



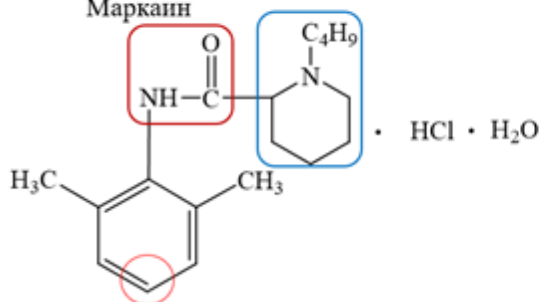
Тетракаин (Tetracaine) Дикаин, Аметокаин



Прокаин (Procaine) Новокаин



Бупивакаин (Bupivacaine) Маркаин



Артикаин (Articaine) Ультракаин

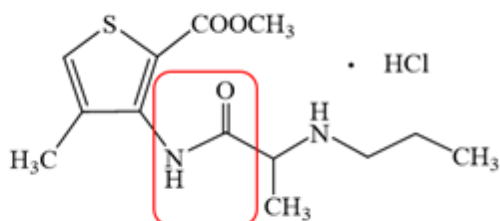


Рисунок. Формулы препаратов из группы местных анестетиков

5.1.2 Типовые задания (оценочное средство - Собеседование) для оценки сформированности компетенции ПК-2-н

Стратегии создания новых фармацевтических субстанций. Дать понятие стратегии:

- Химическое модифицирование структуры
- Введение фармакофорной группы
- Молекулярное моделирование
- Стратегия пролекарств
- Концепция антиметаболитов
- Методология комбинаторной химии
- Взаимодействие с «биологическими мишенями» (связь структуры-биологическая активность)

Стандартизация и валидация ЛС

1. В чем заключается стандартизация ЛС? Какие нормативные документы регламентируют стандартизацию АФС?
2. В чем отличие стандартов – государственный стандартный образец (первичный), рабочий стандартный образец (вторичный)? Для какого из них необходима обязательная сертификация (аттестация)?
3. В каком случае используются эталоны (эталонные растворы)? Для каких методов анализа необходим внутренний стандарт?
4. Назвать показатели контроля качества АФС, обязательные в ФС.
5. Какие методы исследования (химические, физико-химические и другие испытания) лежат в основе установления подлинности АФС? Какой показатель валидации необходимо привлекать для определения подлинности?
6. Назвать основные группы, по которым классифицируются примеси. Какие примеси входят в каждую из групп?
7. Какие параметры валидации необходимо учитывать при количественном определении? Для каких методов количественного определения АФС параметры Линейность, Предел количественного определения, Предел обнаружения, Робастность, Пригодность системы обязательны?

Физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств.

1. Какие нормативные документы определяют условия хранения различных групп лекарственных веществ в зависимости от их свойств и природы воздействующих факторов?
2. Как классифицируют лекарственные препараты в зависимости от физических, физико-химических свойств, воздействия на них различных факторов внешней среды?
3. Перечислите принципы хранения лекарственных средств.
4. Дайте определение фото/светочувствительным ЛС.
5. Каковы особенности хранения лекарственных средств, требующих защиты от воздействия влаги?
6. Какие лекарственные препараты требуют защиты от улетучивания? Каковы требования к условиям их хранения?
7. Влияние кислорода, углекислого газа и других газов на качество лекарственных средств.
8. Какие химические превращения происходят под влиянием факторов внешней среды?
9. Влияние микроорганизмов на качество лекарственных средств.
10. Как влияет температура воздуха на качество лекарственных средств.
11. Каковы особенности хранения иммунологических препаратов.
12. Перечислите условия хранения для каждой группы лекарственных веществ.

Критерии оценивания (оценочное средство - Собеседование)

Оценка	Критерии оценивания
зачтено	Все компетенции (части компетенций), на формирование которых направлена дисциплина, сформированы на уровне не ниже «удовлетворительно»
не зачтено	Хотя бы одна компетенция сформирована на уровне «неудовлетворительно»

5.2. Описание шкал оценивания результатов обучения по дисциплине при промежуточной аттестации

Шкала оценивания сформированности компетенций

Уровень сформированности компетенций (индикатора достижения компетенций)	плохо	неудовлетворительно	удовлетворительно	хорошо	очень хорошо	отлично	превосходно
	не зачтено		зачтено				

<u>Знания</u>	Отсутствие знаний теоретического материала. Невозможность оценить полноту знаний вследствие отказа обучающегося от ответа	Уровень знаний ниже минимальных требований. Имели место грубые ошибки	Минимально допустимый уровень знаний. Допущено много негрубых ошибок	Уровень знаний в объеме, соответствующем программе подготовки. Допущено несколько негрубых ошибок	Уровень знаний в объеме, соответствующем программе подготовки. Допущено несколько несущественных ошибок	Уровень знаний в объеме, соответствующем программе подготовки. Ошибок нет.	Уровень знаний в объеме, превышающем программу подготовки.
<u>Умения</u>	Отсутствие минимальных умений. Невозможность оценить наличие умений вследствие отказа обучающегося от ответа	При решении стандартных задач не продемонстрированы основные умения. Имели место грубые ошибки	Продемонстрированы основные умения. Решены типовые задачи с негрубыми ошибками. Выполнены все задания, но не в полном объеме	Продемонстрированы все основные умения. Решены все основные задачи с негрубыми ошибками. Выполнены все задания в полном объеме, но некоторые с недочетами	Продемонстрированы все основные умения. Решены все основные задачи. Выполнены все задания в полном объеме, но некоторые с недочетами.	Продемонстрированы все основные умения. Решены все основные задачи с отдельным и несущественными недочетами, выполнены все задания в полном объеме	Продемонстрированы все основные умения. Решены все основные задачи. Выполнены все задания, в полном объеме без недочетов
<u>Навыки</u>	Отсутствие базовых навыков. Невозможность оценить наличие навыков вследствие отказа обучающегося от ответа	При решении стандартных задач не продемонстрированы базовые навыки. Имели место грубые ошибки	Имеется минимальный набор навыков для решения стандартных задач с некоторым и недочетами	Продемонстрированы базовые навыки при решении стандартных задач с некоторым и недочетами	Продемонстрированы базовые навыки при решении стандартных задач без ошибок и недочетов	Продемонстрированы навыки при решении нестандартных задач без ошибок и недочетов	Продемонстрирован творческий подход к решению нестандартных задач

Шкала оценивания при промежуточной аттестации

Оценка		Уровень подготовки
зачтено	превосходно	Все компетенции (части компетенций), на формирование которых направлена дисциплина, сформированы на уровне не ниже «превосходно», продемонстрированы знания, умения, владения по соответствующим компетенциям на уровне выше предусмотренного программой
	отлично	Все компетенции (части компетенций), на формирование которых направлена дисциплина, сформированы на уровне не ниже «отлично».
	очень хорошо	Все компетенции (части компетенций), на формирование которых направлена дисциплина, сформированы на уровне не ниже «очень хорошо»
	хорошо	Все компетенции (части компетенций), на формирование которых направлена дисциплина, сформированы на уровне не ниже «хорошо».
	удовлетворительно	Все компетенции (части компетенций), на формирование которых направлена дисциплина, сформированы на уровне не ниже «удовлетворительно», при этом хотя бы одна компетенция сформирована на уровне «удовлетворительно»

не зачтено	неудовлетворительно	Хотя бы одна компетенция сформирована на уровне «неудовлетворительно».
	плохо	Хотя бы одна компетенция сформирована на уровне «плохо»

5.3 Типовые контрольные задания или иные материалы, необходимые для оценки результатов обучения на промежуточной аттестации

5.3.1 Типовые задания, выносимые на промежуточную аттестацию:

Оценочное средство - Отчет по лабораторным работам

Зачёт

Критерии оценивания (Отчет по лабораторным работам - Зачёт)

Оценка	Критерии оценивания
зачтено	Все компетенции (части компетенций), на формирование которых направлена дисциплина, сформированы на уровне не ниже «удовлетворительно»
не зачтено	Хотя бы одна компетенция сформирована на уровне «неудовлетворительно»

Типовые задания (Отчет по лабораторным работам - Зачёт) для оценки сформированности компетенции ПК-1-н (Способен планировать работу и выбирать адекватные методы решения научно-исследовательских задач в выбранной области химии, химической технологии и/или смежных с химией науках)

1. Лабораторная работа

Валидация методики количественного определения содержания активной фармацевтической субстанции (АФС) при оценке растворения таблеток (ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм)

1.1. Построение градуировочного графика зависимости $A = f(C, \%)$ для стандартных растворов предложенных АФС (5-нитрофурала, дротаверина гидрохлорида и др.)

1.2. По предложенным экспериментальным данным рассчитать концентрацию АФС

1.3. По полученным данным рассчитать валидационные характеристики метода спектрофотометрического определения растворимости АФС

Типовые задания (Отчет по лабораторным работам - Зачёт) для оценки сформированности компетенции ПК-2-н (Способен проводить информационные исследования в выбранной области химии, химической технологии и/или смежных с химией науках)

1. Для предлагаемого АФС рассчитать теоретически фармакологическую активность, используя программу PASS.
2. С использованием программы Chemicalize или аналогичной, рассчитать липофильность, рКа, данные ЯМР-спектров, растворимость.

Оценочное средство - Реферат

Зачёт

Критерии оценивания (Реферат - Зачёт)

Оценка	Критерии оценивания
зачтено	Все компетенции (части компетенций), на формирование которых направлена дисциплина, сформированы на уровне не ниже «удовлетворительно»
не зачтено	Хотя бы одна компетенция сформирована на уровне «неудовлетворительно»

Типовые задания (Реферат - Зачёт) для оценки сформированности компетенции ПК-1-н (Способен планировать работу и выбирать адекватные методы решения научно-исследовательских задач в выбранной области химии, химической технологии и/или смежных с химией науках)

1. Биомиметический подход к синтезу ЛВ для лечения заболеваний костной ткани на примере бисфосфонатов

2. Лекарственные препараты на основе фосфатов, фосфинатов и фосфонатов.

Синтез и анализ

3. Фосфаты как пролекарства для улучшения растворимости. Синтез и анализ

4. Синтез фосфонатных ЛВ, содержащих нуклеозидные фрагменты

5. Синтез и свойства ЛВ – производных дигидропиридина

Типовые задания (Реферат - Зачёт) для оценки сформированности компетенции ПК-2-н (Способен проводить информационные исследования в выбранной области химии, химической технологии и/или смежных с химией науках)

Анализ проблемы:

1. полиморфизм в процессе синтеза новых ЛВ
2. современные методы анализа органических полиморфов, сольватов полиморфов
3. стандартизации и контроля качества ЛС разной степени дисперсности

4. получения вектора доставки токсичных ЛВ

6. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины (модуля)

Основная литература:

1. Мельникова Н. Б. Современные подходы к синтезу новых лекарственных веществ : учебное пособие / Мельникова Н. Б., Малыгина Д. С. - Нижний Новгород : ННГУ им. Н. И. Лобачевского, 2022. - 131 с. - Рекомендовано методической комиссией химического факультета для студентов ННГУ, обучающихся по направлению подготовки 04.04.01 «Химия». - Книга из коллекции ННГУ им. Н. И. Лобачевского - Медицина., <https://e-lib.unn.ru/MegaPro/UserEntry?Action=FindDocs&ids=830157&idb=0>.
2. Мельникова Нина Борисовна. Современные подходы к синтезу новых лекарственных веществ : учебное пособие / Н. Б. Мельникова, Д. С. Мельникова ; ННГУ им. Н. И. Лобачевского. - Нижний Новгород : Изд-во ННГУ, 2022. - 131 с. - Текст : электронный., <https://e-lib.unn.ru/MegaPro/UserEntry?Action=FindDocs&ids=794140&idb=0>.
3. Беликов Владимир Георгиевич. Фармацевтическая химия : [учеб. для фармацевт. ин-тов и фармацевт. фак. мед. ин-тов]. - М. : Высшая школа, 1985. - 768 с. : ил. - 2.70., 1 экз.

Программное обеспечение и Интернет-ресурсы (в соответствии с содержанием дисциплины):

Не используется

7. Материально-техническое обеспечение дисциплины (модуля)

Учебные аудитории для проведения учебных занятий, предусмотренных образовательной программой, оснащены мультимедийным оборудованием (проектор, экран), техническими средствами обучения, компьютерами.

Помещения для самостоятельной работы обучающихся оснащены компьютерной техникой с возможностью подключения к сети "Интернет" и обеспечены доступом в электронную информационно-образовательную среду.

Программа составлена в соответствии с требованиями ОС ННГУ по направлению 04.04.01 - Химия.

Автор(ы): Мельникова Нина Борисовна, доктор химических наук, профессор.

Заведующий кафедрой: Князев Александр Владимирович, доктор химических наук.

Программа одобрена на заседании методической комиссии от 25.05.2023 г., протокол № 7.