

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

РОБОЧИЙ ЗОШИТ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
(аудиторної та позааудиторної)

Навчальна дисципліна	Фізико-хімічний аналіз у створенні ліків
Галузь знань	226 «Фармація, промислова фармація»
Спеціальність	226.01 «Фармація»
Спеціалізація	226 «Фармація, промислова фармація»
Форма навчання	226.01 «Фармація»
Кафедра	Аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

Затверджено на засіданні кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії
Протокол № 17 від 06 лютого 2025 року

Розглянуто та затверджено на засіданні Циклової методичної комісії зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»
Протокол № 4 від 09 квітня 2025 р.

Автори:

Лисенко Т.А., старша викладачка закладу вищої освіти кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії.

Зайцева Г.М., завідувачка закладу вищої освіти кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, к.хім.н., доцентка.

ВСТУП

Робочий зошит для самостійної аудиторної та позааудиторної роботи студентів 3 курсу спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» з вибіркового компоненту «Фізико-хімічний аналіз у створення ліків» – структурована методична розробка, що містить основну інформацію для успішного засвоєння навчального матеріалу кожної з тем дисципліни та підготовки до практичних занять.

Головною метою використання робочого зошита є оптимізація та підвищення ефективності навчально-пізнавальної діяльності студентів шляхом оволодіння методами самостійного набуття, активного засвоєння та застосування знань про аналіз структури і властивостей лікарських засобів та біологічно активних сполук на етапі їх створення із використанням арсеналу фізико-хімічних методів.

Особливості запропонованих завдань

Запропоновані завдання для аудиторної та позааудиторної роботи спрямовані на розвиток абстрактного мислення, аналізу та синтезу, уміння працювати в команді та формування здатності застосовувати знання у практичних ситуаціях.

Порядок виконання завдань для самостійної роботи

Завдання для самостійної позааудиторної підготовки мають бути виконані до проведення практичного заняття з даної теми.

Завдання для аудиторної самостійної роботи виконуються під час проведення практичного заняття.

Під час самостійної роботи студенту необхідно у робочому зошиті зазначити свої відповіді на поставлені завдання.

Критерії оцінювання

При оцінюванні виконання самостійної роботи приділяється перевага стандартизованим методам контролю: тестовим та структурованим письмовим завданням.

Оцінка ***відмінно «5»*** – студент (студентка) дає не менше 90% правильних відповідей на стандартизовані тестові завдання, без помилок відповідає на письмові завдання.

Оцінка ***добре «4»*** – студент (студентка) дає не менше 75% правильних відповідей на стандартизовані тестові завдання, має незначні помилки у відповідях на письмові завдання.

Оцінка ***задовільно «3»*** – студент (студентка) дає не менше 60% правильних відповідей на стандартизовані тестові завдання, має значні помилки у відповідях на письмові завдання.

Оцінка ***незадовільно «2»*** – студент (студентка) дає менше 60% правильних відповідей на стандартизовані тестові завдання, має грубі помилки у відповідях на письмові завдання або не дає відповідей на них.

- Правила ведення робочого зошита:** послідовно, письмово та охайно.
- Обов'язкове дотримання академічної доброчесності студентами, а саме:
- ✓ самостійне виконання всіх видів робіт, завдань, форм контролю, передбачених робочою програмою даної навчальної дисципліни;
 - ✓ посилення на джерела інформації у разі використання ідей, розробок, тверджень, відомостей;
 - ✓ дотримання норм законодавства про авторське право і суміжні права;
 - ✓ надання достовірної інформації про результати власної навчальної (наукової, творчої) діяльності, використанні методики досліджень і джерела інформації.



LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>

ID курсу: 748

До Вашої уваги для підготовки до практичних занять на платформі є:

- лекції (презентації, відео, методичні рекомендації)
- методичні рекомендації до практичних занять
- рекомендована література

Автори посібника сподіваються, що запропонований елективний курс буде цікавим та корисним для майбутніх магістрів фармації! Бажаємо успіхів!

ЗМІСТ

Тема заняття № 1 «Основні етапи створення лікарських засобів, механізми дії лікарських засобів та біологічно активних сполук».....	5
Тема заняття № 2 «Фізико-хімічні параметри лікарських засобів і лікоподібних речовин».....	13
Тема заняття № 3 «Методи прогнозування відповідності хімічних сполук критеріям до сполук-кандидатів».....	20
Тема заняття № 4 «ВЕРХ ліпофільності та зв'язування малих молекул з білками та фосфоліпідами».....	30
Тема заняття № 5 «Фізико-хімічні методи дослідження білок-лігандної взаємодії».....	39
Тема заняття № 6 «Підхід до дослідження проникності малих молекул при розробці лікарських засобів».....	48
Тема заняття № 7 «Спектроскопія ядерного магнітного резонансу у створенні та дослідженні лікарських засобів».....	58
Тема заняття № 8 «Мас-спектрометрія в пошуку та дослідженні лікарських засобів».....	67
Тема заняття № 9 «Методи спектроскопії в ближній інфрачервоній області в створенні ліків. Кристалографічні методи».....	76
Тема заняття № 10 «Аналіз твердого тіла методами термоаналізу та калориметрії».....	86

Тема 1. Основні етапи створення лікарських засобів, механізми дії лікарських засобів та біологічно активних сполук

Мета: ознайомити з процесом від пошуку активних сполук до їх перетворення у лікарські засоби, включаючи клінічні випробування та реєстрацію; сприяти розвитку навичок критичного мислення шляхом обговорення етичних та соціальних аспектів створення та застосування лікарських засобів.

Студент повинен:

- ✓ знати основні етапи розробки лікарських засобів: пошук активних сполук, доклінічні та клінічні випробування, реєстрація;
- ✓ знати основні механізми дії лікарських засобів та біологічно активних сполук;
- ✓ знати класифікацію лікарських засобів за механізмом дії та терапевтичними групами;
- ✓ вміти пояснювати послідовність етапів створення лікарських засобів;
- ✓ вміти оцінювати інформацію про нові лікарські засоби та біологічно активні сполуки.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
Drug discovery	процес пошуку нових біологічно активних молекул з потенційною терапевтичною дією.
Drug development	комплекс етапів, які включають оптимізацію, дослідження та впровадження молекул як лікарських засобів.
Біологічна активність	здатність молекули взаємодіяти з біологічними мішенями і викликати фізіологічний ефект.
Зв'язок структура – активність Structure-Activity Relationship (SAR)	взаємозв'язок між хімічною структурою молекули і її біологічною активністю.
Механізм дії лікарських засобів	сукупність молекулярних, клітинних і фізіологічних процесів, які визначають терапевтичний ефект препарату.
Методи визначення біологічної активності	сукупність експериментальних підходів для оцінки взаємодії молекул із біологічними мішенями.
Рецептор	молекулярна структура, з якою взаємодіє лікарський засіб для прояву своєї активності.

Молекулярне моделювання	Використання комп'ютерних методів для прогнозування властивостей і активності молекул.
-------------------------	--

Рекомендована література:

Базова

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий-фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 1, 2015. 1128 с., Т. 2, 2014. 724 с., Т. 3, 2014. 732 с.

Допоміжна

1. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Zaitsev/publication/317318918_ANALITICNA_HIMIA_Analytical_Chemistry/links/5931dfeaaca272fc55084181/ANALITICNA-HIMIA-Analytical-Chemistry.pdf (дата звернення 03.03.2025).
2. Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zoran Mandić Ed. 2012, Zagreb, IAPC – 501 p.
https://books.google.com.ua/books/about/Physico_Chemical_Methods_in_Drug_Discove.html?id=IH6JX2L4dCYC&redir_esc=y (дата звернення 03.03.2025).

Інформаційні ресурси

1. <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/372/fiziko-ximichni-metodi-analizu> (дата звернення 03.03.2025).

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Які основні етапи процесу drug discovery and development та їх особливості?
2. Як структура молекули впливає на її біологічну активність (зв'язок структура – активність, SAR)?
3. Які основні методи визначення біологічної активності молекул використовуються у фармацевтичних дослідженнях?
4. Які стратегії пошуку нових синтетичних молекул як потенційних лікарських засобів є найефективнішими? Які є сучасні підходи до вивчення механізмів дії лікарських засобів та біологічно активних сполук?
5. Які інструменти та технології використовуються для молекулярного моделювання у процесі розробки лікарських засобів?

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Що означає скорочення SAR у фармацевтичних дослідженнях:
 - a) спектральний аналіз речовин;
 - b) зв'язок структура – активність;
 - c) стандарти аналізу результатів;
 - d) система автоматичного розрахунку
 - e) аналіз стабільності речовини?
2. Яка властивість лікарських засобів визначається їх здатністю впливати на біологічні мішені:
 - a) токсичність;
 - b) біологічна активність;
 - c) хімічна стабільність;
 - d) розчинність
 - e) специфічність взаємодії?
3. Що є основною метою доклінічних досліджень:
 - a) тестування лікарського засобу на людях;
 - b) оцінка безпеки та ефективності на тваринах;
 - c) реєстрація лікарського засобу;
 - d) виробництво препарату
 - e) розробка фармацевтичної форми препарату?
4. Який термін використовується для позначення молекулярних структур, з якими взаємодіють лікарські засоби:
 - a) рецептори;
 - b) ензими;
 - c) біоаналоги;
 - d) геноми
 - e) ліганди?
5. Який етап не входить до процесу розробки лікарських засобів:
 - a) пошук активних сполук;
 - b) доклінічні дослідження;
 - c) молекулярне моделювання;
 - d) фінансовий аудит;
 - e) розробка маркетингової стратегії?
6. Яка характеристика найбільше визначає ефективність лікарського засобу:
 - a) хімічна стабільність;
 - b) фармакокінетика;
 - c) розчинність у воді;
 - d) токсичність для організму;
 - e) специфічність до біологічної мішені?

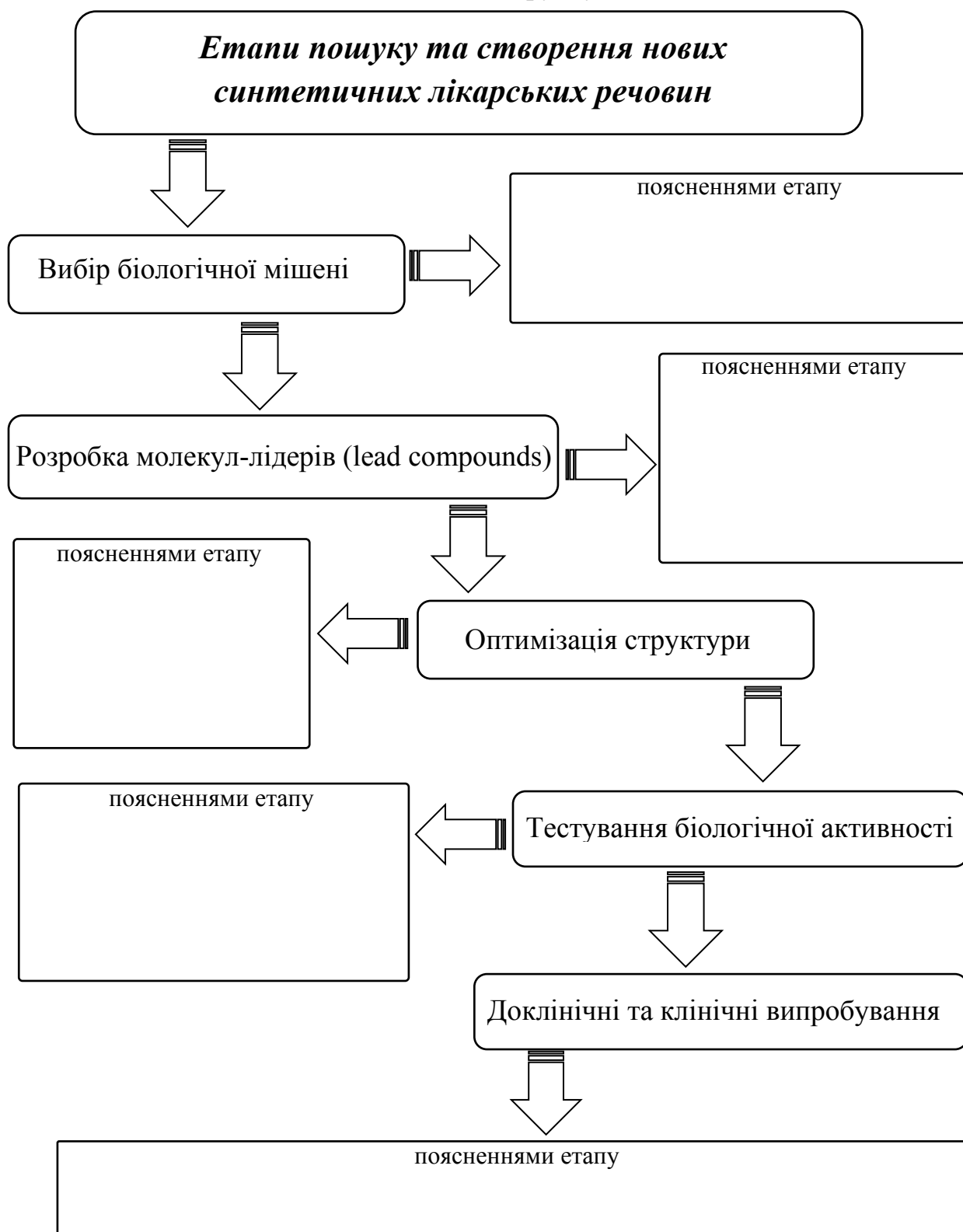
Вписати у клітинки ☐ ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1-☐ 2-☐ 3-☐ 4-☐ 5-☐ 6-☐

Письмові завдання

Завдання 1. Заповнить блок-схему, що демонструє етапи пошуку та створення нових синтетичних лікарських речовин. Включіть наступні етапи: вибір біологічної мішені; розробка молекул-лідерів (lead compounds); оптимізація структури; тестування біологічної активності; доклінічні та клінічні випробування.

Відповідь та її обґрунтування



Завдання 2. Уявіть, що ви шукаєте нові молекули для лікування бактеріальних інфекцій. У вас є три джерела для пошуку:

1. Природні сполуки (екстракти з рослин і мікроорганізмів).
2. Бібліотеки синтетичних молекул (хімічні бібліотеки).
3. Комп'ютерне моделювання (*in silico* аналіз).

Яке джерело ви оберете для початкового пошуку нових молекул і чому? Обґрунтуйте відповідь.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. Які існують стратегії пошуку нових синтетичних молекул як потенційних лікарських засобів?

Відповідь та її обґрунтування

Сьогодні стратегія та тактика створення сучасних лікарських речовин спирається на наступні принципи:

<i>Копіювання відомих фізіологічно-активних речовин</i>	
<i>Принцип хімічного модифікування структури відомих синтетичних і природних лікарських речовин</i>	
<i>Принцип введення фармакофорного угруповання відомої лікарської речовини в молекулу нової сполуки</i>	
<i>Принцип молекулярного моделювання</i>	

<i>Створення комбінованих препаратів</i>	
<i>Стратегія проліків</i>	
<i>Концепція антиметаболітів</i>	

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

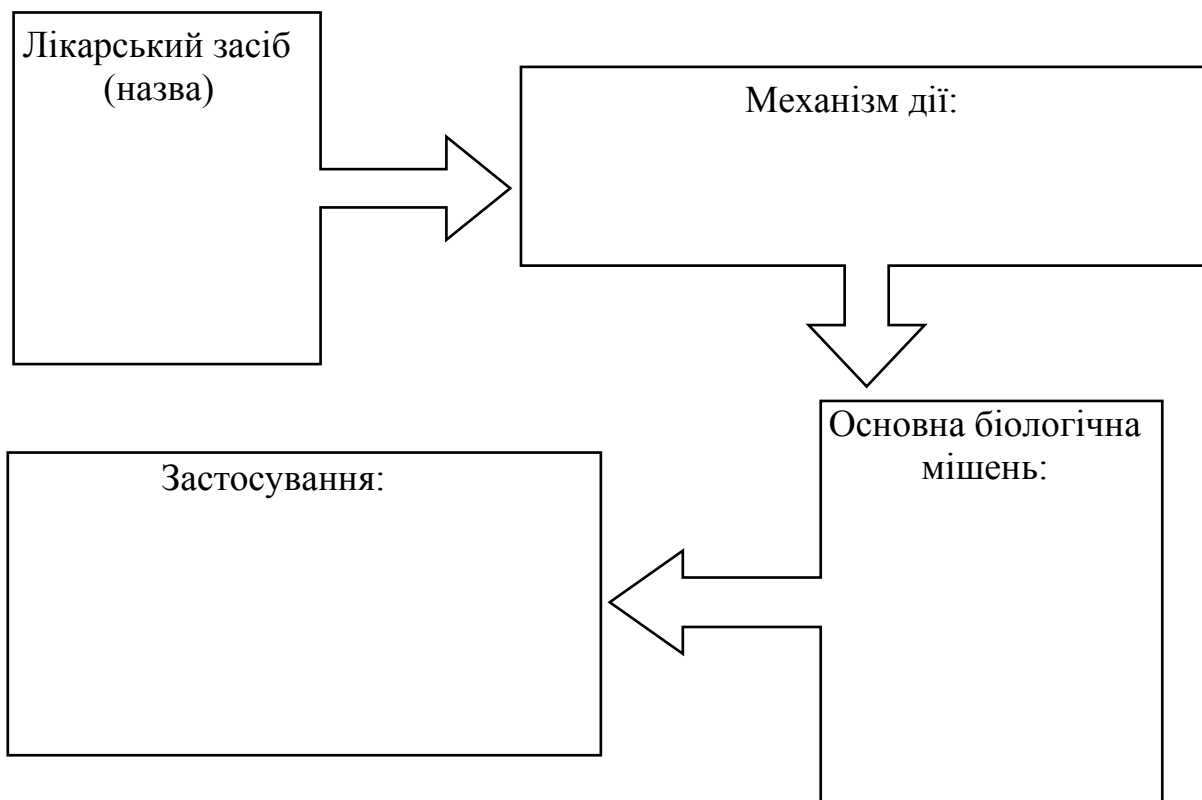
Завдання 1. У таблиці наведено основні етапи створення лікарських засобів (у першому стовпчику) та їхні характеристики або результати (у другому стовпчику). Знайдіть правильні відповідності між етапами та їх характеристиками. Який із цих етапів, на вашу думку, є найбільш важливим? Обґрунтуйте свою відповідь.

Етап створення лікарських засобів	Характеристика або результат
1. Пошук активних сполук	а) Тестування на ефективність і безпеку в організмі людини
2. Оптимізація хімічної структури	б) Вибір молекули з високою селективністю до мішені
3. Дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки	с) Модифікація молекули для підвищення її активності
4. Доклінічні дослідження	д) Оцінка біодоступності, метаболізму та токсичності
5. Клінічні випробування	е) Проведення тестів <i>in vitro</i> або <i>in vivo</i> для перевірки дії

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Які основні механізми дії лікарських засобів та біологічно активних сполук? Оберіть будь-який відомий лікарський засіб:

Відповідь та її обґрунтування



Приклад завдань з еталоном відповіді:

Завдання 1. Заповніть таблицю та наведіть приклади для кожного етапу (наприклад, пошук активних молекул, доклінічні дослідження, клінічні випробування тощо).

Еталон відповіді

Етапи створення лікарських засобів	Основна мета етапу	Методи, що використовуються на цьому етапі
Пошук активних молекул	Виявлення молекул із потенційною терапевтичною активністю	High-throughput screening (HTS), молекулярний докінг
Розробка молекул-лідерів	Вибір перспективних молекул для подальшої оптимізації	Комбінаторна хімія, раціональний дизайн на основі структури
Оптимізація структури	Поліпшення активності, стабільності та	SAR-аналіз, модифікація функціональних груп,

	зниження токсичності молекул	молекулярне моделювання
Доклінічні дослідження	Оцінка безпеки та ефективності молекул у лабораторних умовах	Тестування на клітинних лініях, експерименти на тваринах
Клінічні випробування	Перевірка безпеки, ефективності та дозування на людях	Рандомізовані контрольовані дослідження, плацебо-контроль
Реєстрація та впровадження	Отримання дозволу на використання препарату в медичній практиці	Аналіз регуляторних вимог, подання документації

Тема 2. Фізико-хімічні параметри лікарських засобів і лікоподібних речовин

Мета: сформувати у студентів знання про фізико-хімічні параметри лікарських засобів і лікоподібних речовин, а також розвинути навички їх оцінки для подальшого застосування у фармацевтичній практиці.

Студент повинен:

- ✓ знати основні фізико-хімічні параметри лікарських засобів і лікоподібних речовин (розчинність, рН, іонізація, ліпофільність, стабільність);
- ✓ знати вплив фізико-хімічних властивостей на біодоступність, фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських речовин;
- ✓ знати методи дослідження фізико-хімічних параметрів лікарських засобів;
- ✓ знати роль фізико-хімічних параметрів у виборі лікарської форми та умов зберігання;
- ✓ вміти визначати основні фізико-хімічні властивості лікарських засобів та лікоподібних речовин за допомогою лабораторних методів;
- ✓ вміти аналізувати вплив фізико-хімічних параметрів на стабільність і ефективність лікарських форм.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
Фізико-хімічні параметри	властивості речовини, що визначають її поведінку у фізичних і хімічних процесах.
Ліпофільність	здатність молекули розчинятися у жирових середовищах, що впливає на проникнення через мембрани.
Гідрофільність	здатність молекули взаємодіяти з водою, що визначає її розчинність у водному середовищі.
Іонізація	процес утворення іонів, що впливає на розчинність і взаємодію речовини у середовищі.
Стабільність	здатність лікарської речовини зберігати свої властивості за певних умов.
Полярність	характеристика молекули, що описує розподіл електричних зарядів і впливає на її розчинність.

Рекомендована література:

Базова

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий-

фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 1, 2015. 1128 с., Т. 2, 2014. 724 с., Т. 3, 2014. 732 с.

Допоміжна

1. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Zaitsev/publication/317318918_ANALITICNA_HIMIA_Analytical_Chemistry/links/5931dfeaaca272fc55084181/ANALITICNA-HIMIA-Analytical-Chemistry.pdf (дата звернення 03.03.2025).
2. Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zoran Mandić Ed. 2012, Zagreb, IAPC – 501 p.
https://books.google.com.ua/books/about/Physico_Chemical_Methods_in_Drug_Discove.html?id=IH6JX2L4dCYC&redir_esc=y (дата звернення 03.03.2025).

Інформаційні ресурси

1. <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/372/fiziko-ximichni-metodi-analizu> (дата звернення 03.03.2025).

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Що таке фізико-хімічні параметри лікарських засобів, і яку роль вони відіграють у фармацевтичній практиці?
2. Як розчинність лікарської речовини впливає на її біодоступність та фармакокінетику?
3. Яким чином рН середовища визначає іонізацію та активність лікарських речовин?
4. У чому полягає значення ліпофільності та гідрофільності лікарських засобів для їх проникнення через мембрани?
5. Як стабільність лікоподібних речовин впливає на зберігання і використання лікарських препаратів?

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Який параметр визначає здатність речовини розчинятися у певному розчиннику:
 - а) ліпофільність;
 - б) розчинність;
 - в) стабільність;
 - г) полярність;
 - д) біодоступність?
2. Що таке біодоступність лікарського засобу:

- a) рівень полярності молекули;
 - b) швидкість виведення з організму;
 - c) частка речовини, що досягає системного кровообігу;
 - d) міра стабільності речовини у розчині;
 - e) рівень кислотності середовища?
3. Який фізико-хімічний параметр найбільше впливає на проникність речовини через клітинні мембрани:
- a) іонізація;
 - b) полярність;
 - c) ліпофільність;
 - d) гідрофільність;
 - e) розчинність?
4. Яка характеристика найбільше визначає ефективність лікарського засобу:
- a) хімічна стабільність;
 - b) фармакокінетика;
 - c) розчинність у воді;
 - d) токсичність для організму;
 - e) специфічність до біологічної мішені?
5. Який параметр визначає стійкість лікарської речовини до зовнішніх факторів:
- a) розчинність;
 - b) стабільність;
 - c) ліпофільність;
 - d) іонізація;
 - e) біодоступність?
6. Що описує термін "іонізація":
- a) процес утворення іонів у розчині;
 - b) здатність молекули розчинятися у жирових середовищах;
 - c) розподіл електричних зарядів у молекулі;
 - d) рівень кислотності середовища;
 - e) швидкість метаболізму речовини?
7. Що характеризує рН середовища:
- a) рівень токсичності лікарського засобу;
 - b) здатність молекули проникати через мембрани;
 - c) кислотність або лужність розчину;
 - d) хімічну стабільність препарату;
 - e) взаємодію з біологічними мішенями?

Вписати у клітинки ☐ ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1-☐ 2-☐ 3-☐ 4-☐ 5-☐ 6-☐ 7-☐

Письмові завдання

Завдання 1. Заповніть таблицю, навівши приклади, де кожен фізико-хімічний параметр є критично важливим для фармацевтичного застосування:

Відповідь та її обґрунтування

Фізико-хімічний параметр	Приклад його важливості у фармації
Розчинність	
Липофільність	
pH середовища	

Завдання 2. Намалуйте схему, яка показує фізико-хімічні властивості та їхній зв'язок із біодоступністю.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. Заповніть таблицю, зазначивши основні аспекти, які впливають на стабільність лікарських речовин, та їхні наслідки для зберігання.

Відповідь та її обґрунтування

Чинник впливу	Приклад	Можливі наслідки

Завдання 2. Пацієнту призначено лікарський препарат у формі таблеток. Відомо, що активна речовина має такі характеристики: низька розчинність у воді; висока ліпофільність; стабільність у кислому середовищі шлунка.

1. Поясніть, як низька розчинність вплине на біодоступність препарату.
2. Розкрийте, чому висока ліпофільність є важливою перевагою для проникнення активної речовини через клітинні мембрани.
3. Обґрунтуйте, як стабільність у кислому середовищі шлунка впливає на ефективність препарату.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Уявіть, що ви фармацевт, і до вас звертається пацієнт, який зберігає свій препарат у домашніх умовах. Він не дотримується рекомендацій щодо зберігання, і препарат був підданий впливу температури понад 30°C протягом кількох тижнів. Напишіть рекомендації щодо перевірки стабільності препарату, наслідків цього порушення і можливих ризиків для пацієнта.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Відомо, що активна речовина лікарського засобу має наступні характеристики: концентрація речовини у водному розчині: 0,5 мг/мл; об'єм шлункового соку: 250 мл. Після потрапляння до шлунка 10 мг препарату активна речовина повністю розчиняється лише за умови, якщо її концентрація у водному середовищі не перевищує значення розчинності.

Відповідь та її обґрунтування

Приклад завдань з еталоном відповіді:

Завдання 1. Уявіть, що ви фармацевт і до вас звернувся пацієнт, який планує зберігати ліки у ванній кімнаті через зручність. Поясніть, чому це може бути невідповідним місцем для зберігання препаратів, і запропонуйте альтернативу.

Еталон відповіді

Зберігання ліків у ванній кімнаті є невідповідним через високу вологість і часті коливання температури, які можуть впливати на стабільність препаратів. Це може призвести до зниження їх ефективності або утворення шкідливих продуктів розпаду. Рекомендую зберігати ліки у сухому місці, наприклад, у спеціальній аптечці при кімнатній температурі, далеко від прямого сонячного світла.

Завдання 2. Пацієнту призначено лікарський препарат у формі таблетки. Відомо: препарат має розчинність у воді: 2 мг/мл; після прийому таблеток у шлунку знаходиться 200 мл рідини; доза препарату становить 400 мг. Розрахуйте: 1. Чи вся доза препарату розчиниться у шлунковій рідині? 2. Якщо ні, то скільки міліграмів речовини залишиться нерозчиненою?

Еталон відповіді

1. Розрахуйте, скільки міліграмів препарату може розчинитися у 200 мл рідини:

m (розчиненої речовини) $= S \cdot V = 2 \text{ мг/мл} \cdot 200 \text{ мл} = 400 \text{ мг}$,
де S – розчинність речовини, мг/мл V – об'єм рідини, мл

2. Порівняйте отримане значення з дозою препарату:

Якщо розрахована кількість речовини дорівнює або більша за дозу, препарат повністю розчиниться.

Якщо доза перевищує розраховану кількість, знайдіть різницю між дозою і максимально розчиненою кількістю.

У даному випадку препарат повністю розчиниться, оскільки кількість рідини достатня для розчинення всієї дози.

Якщо б доза була більшою за 400 мг, потрібно було б вказати залишок нерозчиненої речовини.

Тема 3. Методи прогнозування відповідності хімічних сполук критеріям до сполук-кандидатів

Мета: сформувати у студентів знання про основні методи прогнозування відповідності хімічних сполук критеріям до сполук-кандидатів та розвинути навички їх застосування для відбору перспективних лікарських засобів.

Студент повинен:

- ✓ знати основні критерії, яким повинні відповідати хімічні сполуки для визнання їх сполуками-кандидатами;
- ✓ знати сучасні методи прогнозування відповідності хімічних сполук цим критеріям (моделі QSAR, ADME-параметри);
- ✓ знати принципи оцінки фармакологічної активності, токсичності, стабільності та біодоступності хімічних сполук;
- ✓ знати переваги і обмеження методів прогнозування;
- ✓ вміти застосовувати сучасні методи прогнозування для оцінки відповідності хімічних сполук до критеріїв сполук-кандидатів;
- ✓ вміти аналізувати результати прогнозів і приймати обґрунтовані рішення щодо вибору сполук-кандидатів.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
Сполуки-кандидати	хімічні сполуки, які відповідають визначеним критеріям та мають потенціал стати лікарськими засобами.
Методи прогнозування	інструменти та підходи, які використовуються для оцінки відповідності хімічних сполук заданим критеріям.
QSAR-моделі	кількісні співвідношення структура-активність, що використовуються для передбачення властивостей сполук на основі їхньої структури.
ADME-параметри	фармакокінетичні характеристики, які описують абсорбцію, розподіл, метаболізм та виведення лікарської речовини.
<i>In silico</i> моделювання	Комп'ютерні методи аналізу хімічних сполук для прогнозування їхніх фізико-хімічних та біологічних властивостей.
Комбінаторний синтез	це метод створення великих бібліотек хімічних сполук у короткі строки шляхом систематичного комбінування різних вихідних речовин або будівельних блоків. Цей підхід широко використовується в хімії та фармації для пошуку нових потенційних лікарських засобів.

Рекомендована література:

Базова

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий-фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 1, 2015. 1128 с., Т. 2, 2014. 724 с., Т. 3, 2014. 732 с.

Допоміжна

1. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Zaitsev/publication/317318918_ANALITICNA_HIMIA_Analytical_Chemistry/links/5931dfeaaca272fc55084181/ANALITICNA-HIMIA-Analytical-Chemistry.pdf (дата звернення 03.03.2025).
2. Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zoran Mandić Ed. 2012, Zagreb, IAPC – 501 p.
https://books.google.com.ua/books/about/Physico_Chemical_Methods_in_Drug_Discove.html?id=IH6JX2L4dCYC&redir_esc=y (дата звернення 03.03.2025).

Інформаційні ресурси

1. <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/372/fiziko-ximichni-metodi-analizu> (дата звернення 03.03.2025).

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Які основні критерії визначають відповідність хімічних сполук до сполук-кандидатів?
2. Що таке QSAR-моделі, і як вони застосовуються для прогнозування властивостей хімічних сполук?
3. Які параметри ADME враховуються при оцінці фармакокінетики сполук?
4. Які фактори враховуються при оцінці токсичності хімічних сполук?
5. Яку роль відіграють комп'ютерні технології у відборі перспективних сполук-кандидатів?

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Який метод використовується для прогнозування властивостей хімічних сполук на основі їх структури:
 - a) ADME-аналіз;
 - b) QSAR-моделювання;
 - c) клінічні дослідження;

- d) фармакокінетика;
 - e) біодоступність?
2. Який параметр описує здатність хімічної сполуки проникати через клітинні мембрани:
- a) токсичність;
 - b) стабільність;
 - c) ліпофільність;
 - d) розчинність;
 - e) рН середовища?
3. Що таке ADME-параметри:
- a) абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення;
 - b) структурні властивості молекули;
 - c) фармакодинамічний вплив сполуки;
 - d) рівень токсичності препарату;
 - e) процес прогнозування активності?
4. Який параметр визначає швидкість і ступінь всмоктування лікарської речовини в організмі:
- a) ліпофільність;
 - b) розчинність;
 - c) біодоступність;
 - d) токсичність;
 - e) фармакокінетика?
5. Який фактор не враховується при оцінці відповідності хімічної сполуки до сполук-кандидатів:
- a) біодоступність;
 - b) фармакокінетика;
 - c) розчинність;
 - d) колір молекули;
 - e) токсичність?
6. Яка фізико-хімічна властивість найбільше впливає на біодоступність речовини:
- a) стабільність у розчині;
 - b) розчинність у воді;
 - c) молекулярна маса;
 - d) ліпофільність;
 - e) температура зберігання?
7. Який з параметрів визначає безпеку лікарської речовини:
- a) терапевтичний індекс;
 - b) фармакокінетика;
 - c) токсичність;
 - d) рН середовища;
 - e) стабільність?

Вписати у клітинки ☐ ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5- 6- 7-

Письмові завдання

Завдання 1. Уявіть, що ви працюєте над відбором сполук-кандидатів для створення нового антибактеріального препарату. Одна з хімічних сполук має такі параметри:

- а) висока розчинність у воді;
- б) низька ліпофільність;
- в) погана стабільність у кислому середовищі.

Оцініть її відповідність критеріям сполук-кандидатів: чи підходить ця сполука для подальших досліджень? Які методи можна використати для покращення її властивостей?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. У вас є два типи будівельних блоків:

- Тип 1 (ароматичні кільця): 2 варіанти (A1, A2);
- Тип 2 (алкільні групи): 3 варіанти (B1, B2, B3).

Побудуйте таблицю, в якій будуть показані всі можливі комбінації сполук (наприклад, A1-B1, A1-B2 тощо). Скільки сполук у цій бібліотеці?

Відповідь та її обґрунтування

Ароматичне кільце	Алкільна група	Комбінація

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. Ви працюєте в лабораторії, яка займається відбором сполук-кандидатів для створення нового лікарського засобу. Використовуючи методи прогнозування, вам потрібно оцінити наступні властивості трьох сполук:

Сполука	Ліпофільність (log K _p)	Розчинність у воді (мг/мл)	Молекулярна маса (г/моль)
Сполука А	1,5	20	300
Сполука В	4,5	1	450
Сполука С	3,0	5	350

*Коефіцієнт розподілу K_p – величина, що характеризує розподіл молекули між водною і органічною фазами; використовується для оцінки ліпофільності.

Критерії відповідності: log K_p має бути в межах 1 – 3; розчинність у воді не менше 5 мг/мл; молекулярна маса менше 400 г/моль.

Яка з трьох сполук відповідає всім критеріям? Який метод прогнозування (*in silico*, QSAR) може бути використаний для подальшого аналізу цих сполук?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. У ході доклінічних досліджень двох нових лікарських сполук були отримані наступні дані:

Сполука	Токсична доза (TD ₅₀ , мг/кг)	Ефективна доза (ED ₅₀ , мг/кг)
А	200	50
В	150	30

Розрахуйте терапевтичний індекс (*TI*) для кожної сполуки за формулою:

$$TI = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

Визначте, яка з цих сполук є більш безпечною для подальших досліджень, якщо мінімально прийнятний $TI \geq 4$.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Порівняйте методи QSAR-моделювання та ADME-аналізу за такими критеріями:

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Уявіть, що хімічна сполука має такі характеристики: доза препарату: 500 мг; абсорбція у шлунково-кишковому тракті: 60%. Яка кількість препарату потрапляє у системний кровообіг?

Відповідь та її обґрунтування

Приклад завдань з еталоном відповіді:

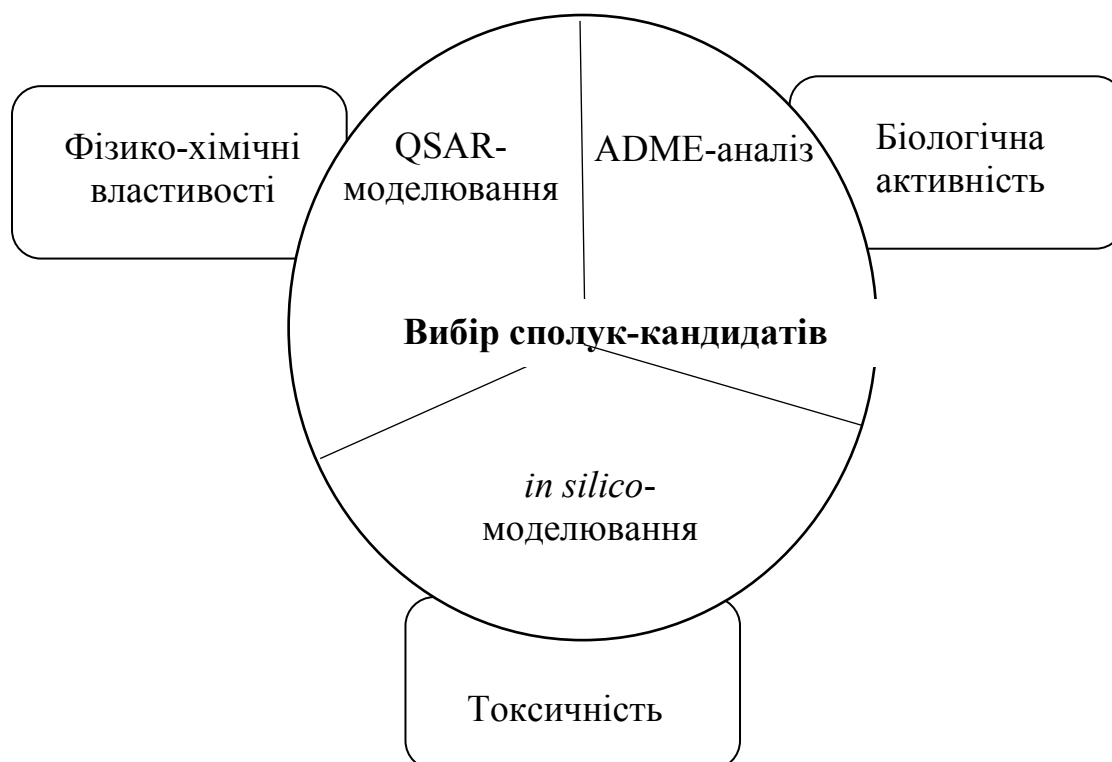
Завдання 1. У вас є три типи будівельних блоків: А, В, С і два реактиви Х, Y. Наведіть всі можливі комбінації сполук.

Еталон відповіді

Якщо в процесі комбінаторного синтезу використати 3 будівельні блоки А, В, С і 2 реактиви Х, Y, можна отримати 6 комбінацій продуктів: А-Х, А-Y, В-Х, В-Y, С-Х, С-Y.

Завдання 2. Побудуйте схему, яка демонструє взаємозв'язок між методами прогнозування (QSAR, ADME, in silico) та критеріями для відбору сполук-кандидатів.

Еталон відповіді



Схема, яка демонструє взаємозв'язок між методами прогнозування (QSAR-моделювання, ADME-аналіз, *in silico* моделювання) та критеріями для відбору сполук-кандидатів (фізико-хімічні властивості, біологічна активність, токсичність). Вона ілюструє, як кожен метод сприяє оцінці певних аспектів хімічних сполук у процесі їхнього відбору.

Завдання 3. Фармацевтична компанія розробляє новий протизапальний препарат. У вас є три хімічні сполуки, і потрібно вибрати одну з них для подальших досліджень. Наведено характеристики кожної сполуки:

Характеристика	Сполука А	Сполука В	Сполука С
Розчинність у воді	Низька	Висока	Середня
Ліпофільність	Висока	Низька	Висока
Токсичність	Низька	Помірна	Низька
Стабільність у шлунку	Висока	Середня	Низька
Фармакологічна активність	Висока	Висока	Середня

1. Проаналізуйте кожну сполуку за наведеними характеристиками.
2. Виберіть, яка сполука найкраще підходить для подальших досліджень, і обґрунтуйте свій вибір.

3. Запропонуйте, які методи (QSAR, ADME, *in silico*) можна використати для детальнішої оцінки обраної сполуки.
4. Для обраної сполуки запропонуйте рекомендації для покращення її властивостей, якщо це необхідно.

Еталон відповіді

1. Аналіз кожної сполуки:

Характеристика	Сполука А	Сполука В	Сполука С
Розчинність у воді	<i>Низька – може обмежити біодоступність.</i>	<i>Висока – сприятлива для біодоступності.</i>	<i>Середня – задовільний рівень.</i>
Ліпофільність	<i>Висока – добра проникність через мембрани.</i>	<i>Низька – може обмежити проникність.</i>	<i>Висока – добра проникність через мембрани.</i>
Токсичність	<i>Низька – безпечна для використання.</i>	<i>Помірна – потребує додаткової оцінки.</i>	<i>Низька – сприятливий показник.</i>
Стабільність у шлунку	<i>Висока – добре підходить для орального введення.</i>	<i>Середня – можлива деградація.</i>	<i>Низька – не рекомендована для орального введення.</i>
Фармакологічна активність	<i>Висока – ефективна протизапальна дія.</i>	<i>Висока – ефективна протизапальна дія.</i>	<i>Середня – менш</i>

2. Вибір найкращої сполуки:

Сполука А є найкращим кандидатом, оскільки:

- ✓ вона має високу фармакологічну активність;
- ✓ токсичність є низькою, що забезпечує безпеку;
- ✓ висока стабільність у шлунку дозволяє використовувати її для орального введення.

Недоліком є низька розчинність у воді, але це можна покращити.

3. Методи для детальнішої оцінки:

Для обраної **Сполуки А** можна використати:

- ✓ QSAR-моделювання для аналізу структурних властивостей і прогнозування біологічної активності;
- ✓ ADME-аналіз для оцінки абсорбції, розподілу, метаболізму і виведення;
- ✓ *In silico* моделювання для прогнозування потенційної токсичності та взаємодії з біологічними мішенями.

4. Рекомендації для покращення:

Для покращення розчинності **Сполуки А** можна:

- ✓ використати розчинники або допоміжні речовини для створення нової лікарської форми (наприклад, наночастинки);
- ✓ модифікувати хімічну структуру для збільшення розчинності без втрати активності;
- ✓ створити комбіновану лікарську форму (наприклад, мікроемульсії).

Висновок: Сполука **A** є оптимальним кандидатом для подальших досліджень завдяки її високій фармакологічній активності, низькій токсичності та стабільності у шлунку. Додаткові дослідження з використанням QSAR, ADME і *in silico* моделювання дозволять уточнити її властивості.

Тема 4. ВЕРХ ліпофільності та зв'язування малих молекул з білками та фосфоліпідами

Мета: ознайомити студентів із методами використання вискоєфективної рідинної хроматографії для аналізу ліпофільності та вивчення зв'язування малих молекул з білками і фосфоліпідами, а також їхнього значення для фармакокінетики лікарських засобів.

Студент повинен:

- ✓ знати принципи роботи вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та її застосування у фармацевтичному аналізі;
- ✓ знати вплив ліпофільності на зв'язування малих молекул з білками та фосфоліпідами;
- ✓ знати значення зв'язування лікарських засобів з білками плазми та мембранами для їхньої біодоступності, транспорту і розподілу;
- ✓ знати основні параметри, що визначають ліпофільність (наприклад, коефіцієнт розподілу);
- ✓ вміти використовувати ВЕРХ для аналізу ліпофільності малих молекул;
- ✓ вміти інтерпретувати результати зв'язування малих молекул з білками та фосфоліпідами;
- ✓ вміти аналізувати дані ВЕРХ для прогнозування розподілу та транспорту малих молекул в організмі.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
Вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)	аналітичний метод розділення і кількісного аналізу компонентів суміші за допомогою їхнього розподілу між рухомою і нерухомою фазами.
Коефіцієнт розподілу K_R	величина, що характеризує розподіл молекули між водною і органічною фазами; використовується для оцінки ліпофільності.
Зв'язування з білками плазми	взаємодія лікарської молекули з білками крові (наприклад, альбуміном), яка впливає на її розподіл та активність.
Фосфоліпіди	основні компоненти клітинних мембран, які утворюють ліпідний бішар та взаємодіють з ліпофільними молекулами.
Рухома фаза	рідина, яка транспортує аналізовану суміш через колонку з нерухомою фазою у хроматографі.
Нерухома фаза	матеріал у колонці, що забезпечує розділення компонентів суміші на основі їхніх фізико-хімічних властивостей.

Хроматографічна колонка	основний компонент ВЕРХ, заповнений нерухомою фазою, що забезпечує розділення речовин за їх полярністю, розміром чи іншими характеристиками.
Ретенційний час	час, протягом якого певний компонент досягає детектора після введення у хроматографічну колонку.
Селективність	здатність лікарської речовини вибірково взаємодіяти з конкретними білками або рецепторами.
Елюент	рухома фаза у ВЕРХ, яка переносить аналізовану речовину через колонку.
Іонізація молекули	процес утворення іонів молекулою, що впливає на її розчинність, взаємодію з білками та ліпідами.
Градiєнтна елюція	метод у ВЕРХ, при якому склад рухомої фази змінюється для кращого розділення речовин у колонці.

Рекомендована література:

Базова

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий-фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 1, 2015. 1128 с., Т. 2, 2014. 724 с., Т. 3, 2014. 732 с.

Допоміжна

1. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Zaitsev/publication/317318918_ANALITICNA_HIMIA_Analytical_Chemistry/links/5931dfeaaca272fc55084181/ANALITICNA-HIMIA-Analytical-Chemistry.pdf (дата звернення 03.03.2025).
2. Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zoran Mandić Ed. 2012, Zagreb, IAPC – 501 p.
https://books.google.com.ua/books/about/Physico_Chemical_Methods_in_Drug_Discove.html?id=IH6JX2L4dCYC&redir_esc=y (дата звернення 03.03.2025).

Інформаційні ресурси

1. <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/372/fiziko-ximichni-metodi-analizu> (дата звернення 03.03.2025).

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Які принципи роботи високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) і як вона використовується для аналізу ліпофільності молекул?
2. Що таке коефіцієнт розподілу (K_p), і яке значення він має для прогнозування ліпофільності та проникнення молекул через мембрани?
3. Як зв'язування малих молекул з білками плазми впливає на їхню біодоступність та ефективність?
4. Як фізико-хімічні властивості молекули впливають на її розподіл між рухомою і нерухомою фазами у ВЕРХ?
5. У чому різниця між гідрофільністю та ліпофільністю, і як ці параметри впливають на фармакокінетику лікарських речовин?
6. Які методи, окрім ВЕРХ, використовують для вивчення взаємодії малих молекул з білками та фосфоліпідами?
7. Як можна використовувати результати аналізу взаємодії малих молекул з білками та фосфоліпідами для розробки нових лікарських засобів?

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Який параметр визначає здатність молекули проникати через клітинні мембрани:
 - a) розчинність;
 - b) біодоступність;
 - c) ліпофільність;
 - d) іонізація;
 - e) стабільність?
2. Який метод використовується для визначення ліпофільності хімічних речовин:
 - a) спектрофотометрія;
 - b) мас-спектрометрія;
 - c) ВЕРХ;
 - d) рентгенівська дифракція;
 - e) флуоресценція?
3. Що характеризує коефіцієнт розподілу ($\log K_p$):
 - a) розчинність речовини у воді;
 - b) ступінь зв'язування з білками плазми;
 - c) співвідношення розподілу між водною та органічною фазами;
 - d) швидкість абсорбції;
 - e) метаболічну стабільність?
4. Який білок плазми найчастіше зв'язується з лікарськими засобами:
 - a) фібриноген;
 - b) альбумін;
 - c) трансферин;
 - d) гемоглобін;

- е) глобулін?
5. Яке значення має зв'язування малих молекул з білками плазми:
- а) збільшує їхній період напіввиведення;
 - б) знижує біодоступність;
 - в) запобігає токсичності;
 - г) знижує їхню активність;
 - д) забезпечує стабільність у кровоносній системі?
6. Який із параметрів найчастіше впливає на ретенційний час у ВЕРХ:
- а) гідрофільність;
 - б) ліпофільність;
 - в) розмір молекули;
 - г) іонізація;
 - д) стабільність?
7. Яка роль фосфоліпідів у взаємодії з ліпофільними молекулами:
- а) вони сприяють їхній іонізації;
 - б) вони забезпечують розчинність у воді;
 - в) вони утворюють структури, здатні поглинати ліпофільні молекули;
 - г) вони прискорюють їхній метаболізм;
 - д) вони блокують їхнє проникнення через мембрани?
8. Чим характеризується ефект першого проходження:
- а) зменшення активності речовини через її розпад у шлунку;
 - б) метаболізм речовини у печінці перед потраплянням у системний кровообіг;
 - в) швидка абсорбція речовини у шлунково-кишковому тракті;
 - г) взаємодія речовини з білками плазми;
 - д) іонізація речовини у кислому середовищі?

Вписати у клітинки ☐ ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1-☐ 2-☐ 3-☐ 4-☐ 5-☐ 6-☐ 7-☐ 8-☐

Письмові завдання

Завдання 1. Заповніть таблицю, яка містить основні етапи проведення аналізу ліпофільності лікарських речовин методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Укажіть назву етапу та його короткий опис.

Відповідь та її обґрунтування

Етап	Опис
Підготовка зразка	
Налаштування системи	

Інжекція зразка	
Розділення	
Отримання результатів	
Інтерпретація даних	

Завдання 2. У вас є дані з ВЕРХ для трьох речовин:

- речовина А: Ретенційний час 2 хвилини.
- речовина В: Ретенційний час 5 хвилин.
- речовина С: Ретенційний час 10 хвилин.

Яка речовина найбільш ліпофільна, а яка найбільш гідрофільна?

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. Лікарська речовина має такі характеристики:

- концентрація речовини у органічній фазі (октанол): 50 мг/мл;
- концентрація речовини у водній фазі: 5 мг/мл.

Розрахуйте коефіцієнт розподілу K_p . Визначте $\log K_p$ цієї речовини.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. При аналізі суміші трьох компонентів методом ВЕРХ була отримана хроматограма з такими характеристиками для двох компонентів:

- ширина піка на половині висоти для компонента А ($\omega_{0,5}(A)$) = 3,0 мм;
- ширина піка на половині висоти для компонента В ($\omega_{0,5}(B)$) = 2,5 мм;
- відстань між максимумами хроматографічних піків (Δl) = 8,2 мм.

Визначте критерій розділення для цих компонентів? Оцініть ефективність розділення, якщо розділення вважається задовільним при $R_s \geq 1,5$

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Співставте властивості молекул (перший стовпчик) з їх наслідками або характеристиками (другий стовпчик).

Властивості молекул	Характеристика чи наслідок
Висока ліпофільність	a) Легко проникає через клітинні мембрани
Низька ліпофільність	b) Погано проникає у тканини з високим вмістом ліпідів
Сильний зв'язок із білками плазми	c) Тривалий період напіввиведення
Низький коефіцієнт розподілу ($\log K_p < 1$)	d) Погано всмоктується через клітинні мембрани
Високий коефіцієнт розподілу ($\log K_p > 3$)	e) Може накопичуватися у жирових тканинах
Добра взаємодія з фосфоліпідами мембран	f) Впливає на проникність через клітинні мембрани
Поганий зв'язок із білками плазми	g) Швидке виведення з організму

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. У лабораторії провели ВЕРХ для двох хімічних сполук:

- Речовина А має ретенційний час 3 хвилини;
- Речовина В має ретенційний час 6 хвилин.

Відомо, що ретенційний час прямо пропорційний ліпофільності молекули. У скільки разів Речовина В є більш ліпофільною, ніж Речовина А?

Відповідь та її обґрунтування

Приклад завдань з еталоном відповіді:

Завдання 1. Лікарська речовина має такі характеристики:

- концентрація речовини у органічній фазі (октанол): 80 мг/мл;
- концентрація речовини у водній фазі: 20 мг/мл.

Розрахуйте коефіцієнт розподілу K_p . Визначте $\log K_p$ цієї речовини.

Еталон відповіді

Розрахунок коефіцієнта розподілу K_p :

$$K_p = \frac{\text{Концентрація у органічній фазі}}{\text{Концентрація речовини у водній фазі}}$$
$$K_p = \frac{80}{20} = 4$$

Розрахунок $\log K_p$:

$$\log K_p = \log_{10} K_p = \log_{10} 4 \approx 0,6$$

Відповідь: коефіцієнт розподілу $K_p = 4$; $\log K_p \approx 0.6$.

Завдання 2. У фармацевтичній лабораторії проводиться аналіз лікарського препарату методом ВЕРХ для перевірки його чистоти. На хроматограмі отримані наступні піки:

Пік	Ретенційний час (хвилини)	Інтегральна площа піка
Основний пік (активна речовина)	5,0	950
Домішка 1	2,5	25

Визначте чистоту препарату у відсотках. Поясніть, чи відповідає препарат фармацевтичним стандартам, якщо чистота має бути не менше 98%.

Еталон відповіді

1. Розрахунок загальної площі піків:

Загальна площа всіх піків:

Площа загальна = Площа основного піка + Площа домішок

$$\text{Площа загальна} = 950 + 25 + 15 = 990.$$

2. Розрахунок чистоти препарату:

Чистота препарату визначається як частка площі основного піка від загальної площі всіх піків:

$$\text{Чистота (\%)} = \frac{\text{Площа основного піка}}{\text{Площа загальна}} \cdot 100\%$$

$$\text{Чистота (\%)} = \frac{950}{990} \cdot 100\% = 96\%$$

Чистота препарату становить 96%. Це **не відповідає стандарту** (не менше 98%), тому препарат не може бути схвалений для використання без додаткового очищення.

Завдання 3. При аналізі суміші двох компонентів, була одержана хроматограма з такими характеристиками: $\omega_{0,5}(A) = 2,5$ мм; $\omega_{0,5}(B) = 1,8$ мм; відстань між максимумами хроматографічних піків $\Delta l = 7,4$ мм. Визначте критерій розділення та оцініть ефективність розділення цих компонентів.

Еталон відповіді

Критерій розділення розраховуємо за формулою:

$$K_p = \frac{2\Delta l}{(\omega_{0,5}(A) + \omega_{0,5}(B))}$$

$$K_p = \frac{2 \cdot 7,4}{(2,5 + 1,8)} = 3,44$$

Відповідь: Оскільки значення критерію розділення є більшим від 1 ($3,44 > 1$), то розділення є повним і параметри кожного піку можна точно визначити.

Тема 5. Фізико-хімічні методи дослідження білок-лігандної взаємодії

Мета: ознайомити студентів із фізико-хімічними методами дослідження білок-лігандної взаємодії, зокрема принципами їхнього застосування для визначення специфічності, сили зв'язування та термодинамічних характеристик цих взаємодій.

Студент повинен:

- ✓ знати типи протеїн-лігандних взаємодій (гідрофобні, водневі, іонні, ван-дер-ваальсові зв'язки);
- ✓ знати механізми білок-лігандної взаємодії, їх фізико-хімічну природу та вплив на біологічну активність молекул;
- ✓ знати значення протеїн-лігандних взаємодій у процесі пошуку та розробки лікарських засобів;
- ✓ знати основи ізотермальної титраційної калориметрії (ІТК), її застосування для оцінки термодинамічних параметрів зв'язування;
- ✓ вміти визначати типи взаємодій між білком і лігандом на основі експериментальних даних;
- ✓ вміти аналізувати та інтерпретувати результати ізотермальної титраційної калориметрії для оцінки термодинамічних параметрів (ΔG , ΔH , ΔS);
- ✓ вміти обирати відповідний метод дослідження (ІТК, SPR) залежно від мети експерименту;
- ✓ вміти пояснювати значення білок-лігандних взаємодій у контексті розробки нових ліків.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
Протеїн-лігандна взаємодія	зв'язок між білком та лігандом, який може бути специфічним або неспецифічним.
Ліганди	молекули, що зв'язуються з білком і викликають його функціональні зміни.
Хімічні зв'язки	водневі, іонні, гідрофобні та ван-дер-ваальсові взаємодії, залучені до зв'язування.
Константа зв'язування (K_D)	параметр, що характеризує міцність зв'язування ліганду до білка. Чим менше значення K_D , тим міцніше ліганд зв'язується з білком (висока афінність). Чим більше K_D , тим слабкіше ліганд взаємодіє з білком (низька афінність).
Ізотермальна титраційна калориметрія (ІТК)	метод визначення термодинамічних параметрів зв'язування білка з лігандом.
Термодинамічні параметри	показники енергії взаємодії: ΔG (вільна енергія), ΔH (ентальпія), ΔS (ентропія).

Поверхневий плазмонний резонанс (SPR)	метод аналізу кінетики зв'язування білка з лігандом у реальному часі.
Константа асоціації (K_a)	величина, що характеризує швидкість утворення комплексу білок-ліганд.
Константа дисоціації (K_d)	параметр, що показує швидкість розпаду комплексу білок-ліганд.
Біоспецифічність	здатність білка розпізнавати та зв'язуватися лише з певними лігандами.
Ліпофільність	властивість молекули взаємодіяти з гідрофобними середовищами, важлива для зв'язування з мембранними білками.
Кінетика зв'язування	описує швидкість утворення і розпаду комплексу білок-ліганд.
Вільна енергія зв'язування (ΔG)	показує, наскільки стабільним є комплекс білок-ліганд.
Матрична спектроскопія (MALDI-TOF)	метод, що використовується для аналізу білкових комплексів, включаючи білок-лігандні взаємодії.
Дальтон (Да)	1 Да = 1 атомна одиниця маси (а.о.м.) = 1/12 маси одного атома вуглецю-12. У системі СІ це дорівнює: 1 Да = $1,660539066 \cdot 10^{-24}$ г

Рекомендована література:

Базова

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий-фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 1, 2015. 1128 с., Т. 2, 2014. 724 с., Т. 3, 2014. 732 с.

Допоміжна

1. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Zaitsev/publication/317318918_ANALITICNA_HIMIA_Analytical_Chemistry/links/5931dfeaaca272fc55084181/ANALITICNA-HIMIA-Analytical-Chemistry.pdf (дата звернення 03.03.2025).
2. Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zoran Mandić Ed. 2012, Zagreb, IAPC – 501 p.
https://books.google.com.ua/books/about/Physico_Chemical_Methods_in_Drug_Discove.html?id=IH6JX2L4dCYC&redir_esc=y (дата звернення 03.03.2025).

Інформаційні ресурси

1. <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/372/fiziko-ximichni-metodi-analizu> (дата звернення 03.03.2025).

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Що таке білок-лігандна взаємодія і які типи хімічних зв'язків можуть бути залучені до цього процесу? Яке значення мають білок-лігандні взаємодії у розробці нових лікарських засобів?
2. Що таке константа зв'язування (K_D), і як вона характеризує силу білок-лігандної взаємодії?
3. Які основні термодинамічні параметри (ΔG , ΔH , ΔS) можна визначити за допомогою ізотермальної титраційної калориметрії (ІТК), і що вони означають?
4. Які ключові відмінності між кінетичними параметрами (K_a , K_d) і рівноважними параметрами (K_D) у дослідженні білок-лігандних взаємодій?
5. Як специфічність ліганду до білка впливає на ефективність лікарських засобів?
6. Які обмеження і переваги мають методи ІТК та SPR у вивченні білок-лігандних взаємодій?
7. Чому взаємодія ліганду з білками плазми може впливати на фармакокінетичні властивості лікарського засобу?

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Який тип зв'язків найбільш важливий у специфічній білок-лігандній взаємодії:
 - a) іонні зв'язки;
 - b) гідрофобні взаємодії;
 - c) водневі зв'язки;
 - d) ковалентні зв'язки;
 - e) ван-дер-ваальсові взаємодії?
2. Що характеризує константа зв'язування (K_D):
 - a) швидкість утворення комплексу білок-ліганд;
 - b) силу зв'язування ліганду до білка;
 - c) розчинність ліганду у воді;
 - d) ентальпійні характеристики взаємодії;
 - e) кінетичну стабільність комплексу?
3. Який метод використовується для визначення термодинамічних параметрів білок-лігандної взаємодії:
 - a) спектрофотометрія;
 - b) ізотермальна титраційна калориметрія (ІТК);
 - c) хроматографія;

- d) мас-спектрометрія;
e) електрофорез?
4. Який параметр визначається за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (SPR):
a) концентрація білка в розчині;
b) кінетика зв'язування білка з лігандом;
c) ентропія взаємодії;
d) розподіл молекул між фазами;
e) ліпофільність ліганду?
5. Яке значення має висока ліпофільність ліганду:
a) підвищує його розчинність у воді;
b) знижує проникність через клітинні мембрани;
c) покращує зв'язування з гідрофобними ділянками білків;
d) зменшує селективність до мішені;
e) підвищує швидкість виведення з організму?
6. Який параметр впливає на тривалість періоду напіввиведення ліганду:
a) розчинність у воді;
b) зв'язування з білками плазми;
c) кінетика асоціації з мішенню;
d) стабільність ліганду у середовищі;
e) ентальпія зв'язування?
7. Що таке ентропія (ΔS) у білок-лігандній взаємодії:
a) показник стабільності білкової структури;
b) енергетична складова, що визначає розпад комплексу;
c) міра хаотичності системи під час взаємодії;
d) характеристика розчинності ліганду;
e) константа зв'язування?
8. Яка властивість ліганду найбільше впливає на його проникність через клітинні мембрани:
a) молекулярна маса;
b) ліпофільність;
c) зв'язування з білками плазми;
d) розчинність у воді;
e) кінетична стабільність?

Вписати у клітинки ☐ ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1-☐ 2-☐ 3-☐ 4-☐ 5-☐ 6-☐ 7-☐ 8-☐

Письмові завдання

Завдання 1. Перелічіть типи хімічних зв'язків, які можуть бути залучені у білок-лігандній взаємодії, і коротко поясніть кожен із них.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Співставте методи дослідження білок-лігандної взаємодії (перший стовпчик) з їхніми характеристиками або особливостями (другий стовпчик).

Метод дослідження	Характеристика або особливість
Ізотермальна титраційна калориметрія (ІТК)	а) Вимірює термодинамічні параметри взаємодії (ΔG , ΔH , ΔS).
Поверхневий плазмонний резонанс (SPR)	б) Аналізує кінетику зв'язування білка з лігандом у реальному часі.
Мас-спектрометрія (MALDI-TOF)	в) Використовується для аналізу молекулярної маси білка та комплексу.
Хроматографія високого тиску (ВЕРХ)	г) Розділяє компоненти білка та ліганду для оцінки їх чистоти та взаємодії.
Електрофорез	д) Використовується для розділення білків за їхньою молекулярною масою.
Фільтрація гелю	е) Метод для визначення розміру молекул і розділення білків або комплексів.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. Під час дослідження білок-лігандної взаємодії методом ізотермальної титраційної калориметрії (ІТК) було отримано наступні дані: зміна вільної енергії (ΔG) = -25 кДж/моль; температура експерименту = 298 К. Використовуючи рівняння:

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K_D$$

де: $R = 8,314$ Дж/(моль·К), T = температура, К.
Розрахуйте константу зв'язування K_D .

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Наведіть переваги та недоліки ізотермальної титраційної калориметрії (ІТК) і поверхневого плазмонного резонансу (SPR) для дослідження білок-лігандної взаємодії.

Метод	Переваги	Недоліки
Ізотермальна титраційна калориметрія (ІТК)		

Поверхневий плазмонний резонанс (SPR)		

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Опишіть значення таких параметрів, як ΔG , ΔH , ΔS , у контексті взаємодії білка з лігандом.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Лабораторія проводить дослідження нового лікарського препарату, який повинен зв'язуватися з білком-мішенню. Методом ізотермальної титраційної калориметрії було отримано наступні дані: константа зв'язування $K_D = 10^{-6}$ М; $\Delta H = -40$ кДж/моль.

1. Проаналізуйте, чи є значення K_D достатньо низьким, щоб ліганд вважався ефективним.

2. Поясніть, що означає від'ємне значення ΔH , і як це впливає на стабільність комплексу білок-ліганд.

Відповідь та її обґрунтування

Приклад завдань з еталоном відповіді:

Завдання 1. У ході експерименту методом ізотермальної титраційної калориметрії (ІТК) було отримано наступні дані: вільна енергія зв'язування $\Delta G = -27$ кДж/моль; $T_{\text{(експерименту)}} = 298$ К.

Використовуйте рівняння:

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K_D$$

де: $R = 8,314$ Дж/(моль·К), T = температура, К.

Розрахуйте константу зв'язування K_D . Поясніть, чи є взаємодія білок-ліганд достатньо сильною, враховуючи отримане значення K_D .

Еталон відповіді

Переведемо ΔG у Джоулі:

$$\Delta G = -27 \text{ кДж/моль} = -27000 \text{ Дж/моль}$$

Підставимо значення у формулу:

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K_D$$

$$-27000 = -8,314 \cdot 298 \cdot \ln K_D$$

Обчислимо $\ln K_D$:

$$\ln K_D = \frac{-27000}{-8,314 \cdot 298} = \frac{-27000}{-2477,572} = 10,898$$

Обчислимо K_D :

$$K_D = e^{10,898} = 54068,12 \text{ М}$$

Константа зв'язування K_D показує концентрацію ліганду, за якої половина білкових молекул зв'язана з лігандом. Чим менше K_D , тим сильніше зв'язування (висока афінність ліганду до білка). У цьому випадку $K_D = 54068,12 \text{ М}$ – це величезне значення, що вказує на надзвичайно низьку афінність ліганду до білка.

У біологічних системах значення K_D зазвичай знаходиться в діапазоні:

$K_D < 10^{-6} \text{ М}$ – дуже сильне зв'язування.

$10^{-6} \text{ М} < K_D < 10^{-3} \text{ М}$ – середнє зв'язування.

$K_D > 10^{-3} \text{ М}$ – слабке зв'язування.

Висновок: При значенні $K_D = 54068,12 \text{ М}$, взаємодія білок-ліганд практично не є специфічною або значущою, оскільки для досягнення зв'язування потрібно надзвичайно висока концентрація ліганду. Це значення свідчить про те, що ліганд, найімовірніше, не підходить як кандидат для лікарського засобу.

Завдання 2. У лабораторних умовах досліджуються два ліганди з різними фізико-хімічними властивостями:

Ліганд А: високе зв'язування з білками плазми (90%); помірна ліпофільність $\log K_p = 2,5$.

Ліганд В: низьке зв'язування з білками плазми (30%); висока ліпофільність $\log K_p = 4,0$.

1. Проаналізуйте, який ліганд, А чи В, матиме довший період напіввиведення, враховуючи їхні властивості.

2. Поясніть, як зв'язування з білками плазми впливає на тривалість періоду напіввиведення.

3. Розробіть рекомендацію для оптимізації періоду напіввиведення для ліганду В.

Еталон відповіді

1. Ліганд А матиме довший період напіввиведення через високий рівень зв'язування з білками плазми (90%).

2. Зв'язування з білками плазми зменшує кількість вільного ліганду, доступного для метаболізму і виведення, тим самим уповільнюючи процес напіввиведення.

3. Для ліганду В можна зменшити ліпофільність (знизити $\log K_p$), щоб покращити його розчинність і забезпечити швидше виведення з організму.

Тема 6. Підхід до дослідження проникності малих молекул при розробці лікарських засобів

Мета: ознайомити студентів із основними методами дослідження проникності малих молекул через біологічні мембрани, а також визначення її значення в контексті розробки лікарських засобів для забезпечення ефективності та безпеки терапії.

Студент повинен:

- ✓ знати основні принципи дослідження проникності малих молекул через біологічні мембрани;
- ✓ знати вплив фізико-хімічних властивостей молекул (ліпофільність, розмір, заряд) на їхню проникність;
- ✓ знати роль проникності у фармакокінетичних процесах, зокрема у всмоктуванні, розподілі та біодоступності лікарських засобів;
- ✓ вміти пояснювати значення проникності для розробки ефективних лікарських засобів;
- ✓ вміти обирати відповідні методи дослідження проникності залежно від властивостей молекули;
- ✓ вміти аналізувати результати тестів проникності та оцінювати їхній вплив на фармакокінетичні властивості;
- ✓ вміти інтерпретувати значення проникності в контексті оптимізації лікарських сполук.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
Проникність	здатність молекули проникати через біологічні мембрани.
P_{app} (апаратна проникність, apparent permeability coefficient)	це коефіцієнт, який використовується для оцінки здатності молекули проходити через мембрану. Його розраховують у дослідженнях проникності, наприклад, під час тестів РАМРА або Сасо-2, і зазвичай виражають у см/с. $P_{app} = \frac{\Delta C \cdot V}{A \cdot C_d \cdot t}$ де: ΔC – зміна концентрації молекули в акцепторній камері (моль/л). V – об'єм акцепторної камери (см³). A – площа мембрани (см²).

	t – час, протягом якого молекула проходила через мембрану (с). C_d – початкова концентрація молекули в донорній камері (моль/л).
Типові діапазони значень P_{app}	висока проникність: $P_{app} > 1 \cdot 10^{-5}$ см/с, ліки можуть легко проникати через мембрани (добра абсорбція). середня проникність: $1 \cdot 10^{-6}$ м/с $< P_{app} < 1 \cdot 10^{-5}$ см/с, молекули проникають повільніше, потребують оптимізації. низька проникність: $P_{app} < 1 \cdot 10^{-6}$ см/с, молекули практично не абсорбуються без додаткових модифікацій.
Ліпофільність	властивість молекули розчинятися у ліпідах, що впливає на її здатність проходити через мембрани.
Гідрофільність	властивість молекули розчинятися у воді; важлива для транспорту у водному середовищі.
Паралельний тест проникності через штучну мембрану (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay) PAMPA	пасивний штучний мембранний тест для оцінки проникності малих молекул.
Caco-2	клітинна модель для дослідження проникності та транспорту молекул через клітинні мембрани. Caco — скорочення від Colon Carcinoma (аденокарцинома товстої кишки), з якої була отримана ця клітинна лінія. 2 – позначення другої субкультури або варіанту цієї клітинної лінії.
Біодоступність	частка активної речовини, яка досягає системного кровообігу у незмінній формі.
Розмір молекули	параметр, що впливає на здатність молекули проходити через мембранні пори.
Транспортери	мембранні білки, що забезпечують активний транспорт молекул через мембрани.

Дифузія	пасивний процес транспорту молекули через мембрану без енергетичних витрат.
Тест на проникність	експериментальний підхід для оцінки здатності молекули проходити через мембрани.
Клітинні моделі	системи (наприклад, Сасо-2), що імітують властивості епітеліальних мембран.

Рекомендована література:

Базова

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий-фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 1, 2015. 1128 с., Т. 2, 2014. 724 с., Т. 3, 2014. 732 с.

Допоміжна

1. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Zaitsev/publication/317318918_ANALITICNA_HIMIA_Analytical_Chemistry/links/5931dfeaaca272fc55084181/ANALITICNA-HIMIA-Analytical-Chemistry.pdf (дата звернення 03.03.2025).
2. Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zoran Mandić Ed. 2012, Zagreb, IAPC – 501 p.
https://books.google.com.ua/books/about/Physico_Chemical_Methods_in_Drug_Discove.html?id=IH6JX2L4dCYC&redir_esc=y (дата звернення 03.03.2025).

Інформаційні ресурси

1. <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/372/fiziko-ximichni-metodi-analizu> (дата звернення 03.03.2025).

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Що таке проникність малих молекул, і чому вона є важливим параметром при розробці лікарських засобів?
2. Які фізико-хімічні властивості (ліпофільність, заряд, розмір) впливають на проникність молекул через біологічні мембрани?
3. Що таке тест РАМРА, і як він використовується для оцінки проникності малих молекул?
4. Яка роль клітинної моделі Сасо-2 у дослідженнях проникності лікарських засобів?
5. Як рН середовища впливає на проникність і іонізацію молекул?

6. Що таке активний і пасивний транспорт молекул через мембрани, і чим вони відрізняються?
7. Як отримані дані про проникність молекул можуть вплинути на вибір лікарської форми та способу введення препарату?

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Який параметр найбільше впливає на проникність молекули через ліпідну мембрану:
 - a) розмір молекули;
 - b) ліпофільність;
 - c) заряд молекули;
 - d) рН середовища;
 - e) розчинність у воді?
2. Який тест використовується для оцінки пасивної проникності молекул через штучну мембрану:
 - a) тест РАМРА;
 - b) тест Сасо-2;
 - c) електрофорез;
 - d) рентгеноструктурний аналіз;
 - e) хроматографія?
3. Який метод найчастіше використовують для моделювання проникності через кишковий бар'єр:
 - a) спектроскопія;
 - b) клітинна лінія Сасо-2;
 - c) мас-спектрометрія;
 - d) тест РАМРА;
 - e) ультрацентрифугування?
4. Як рН середовища впливає на проникність молекули:
 - a) впливає на заряд молекули;
 - b) змінює молекулярну масу;
 - c) підвищує розчинність у воді;
 - d) зменшує ліпофільність;
 - e) блокує активний транспорт?
5. Яка з наведених властивостей найбільше впливає на швидкість активного транспорту молекули:
 - a) розмір молекули;
 - b) специфічність транспортерів;
 - c) ліпофільність;
 - d) біодоступність;
 - e) концентрація молекули?
6. Що є основною метою тесту Сасо-2:
 - a) визначення рівня біодоступності;

- b) оцінка проникності через кишковий бар'єр;
- c) вимірювання молекулярної маси;
- d) аналіз фармакокінетичних властивостей;
- e) оцінка стабільності у водному середовищі?

Вписати у клітинки ☐ ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1-☐ 2-☐ 3-☐ 4-☐ 5-☐ 6-☐

Письмові завдання

Завдання 1. Під час тесту РАМРА було проведено вимірювання проникності молекули через штучну мембрану.

Дані експерименту:

Концентрація молекули у донорній камері (C_d) = 100 мкМ.

Концентрація молекули в акцепторній камері (C_a) через 4 години = 20 мкМ.

Площа мембрани (A) = 1 см².

Об'єм кожної камери (V) = 1 мл.

Час (t) = 4 год = 14400 секунд.

Розрахуйте коефіцієнт проникності (P_{app}) у см/с. Оцініть, чи є отримане значення високим для лікарської молекули.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Заповніть таблицю, вказавши вплив фізико-хімічних властивостей молекул на їхню проникність через біологічні мембрани.

Фізико-хімічна властивість	Вплив на проникність
Ліпофільність	
Розмір молекули	
Заряд молекули	
$\log K_p$	
Розчинність у воді	

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. Фармацевтична компанія розробляє новий лікарський засіб для перорального застосування. Для дослідження проникності через кишковий бар'єр проводять тест Сасо-2. Під час експерименту було отримано такі дані:

Молекула	Проникність (P_{app} , см/с)
А	$2,5 \cdot 10^{-6}$
В	$0,5 \cdot 10^{-6}$

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Розташуйте молекули А, В, С, D у порядку зростання проникності через біологічну мембрану, враховуючи дані про їх фізико-хімічні властивості. Обґрунтуйте, які фізико-хімічні властивості найбільше впливають на проникність кожної молекули.

Молекула	Ліпофільність (log K _p)	Розмір (Да)	Заряд
A	1,5	300	Негативний
B	3,0	500	Нейтральний
C	2,0	450	Позитивний
D	4,5	400	Нейтральний

Відповідь та її обґрунтування

1 –; 2 –; 3 –; 4 –

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. У тесті на проникність методом РАМРА було отримано такі результати:

Молекула	log K _p	P _{app} (см/с)	Маса (Да*)
A	2,5	$1,2 \cdot 10^{-6}$	300
B	4,0	$0,8 \cdot 10^{-6}$	450
C	1,0	$0,5 \cdot 10^{-6}$	600

* Дальтон (Да).

1 Да = 1 атомна одиниця маси (а.о.м.) = 1/12 маси одного атома вуглецю-12.
У системі СІ це дорівнює: 1 Да = $1,660539066 \cdot 10^{-24}$ г

1. Яка молекула має найкращу проникність через мембрану? Обґрунтуйте відповідь.

2. Враховуючи дані таблиці, запропонуйте два способи покращення проникності молекули С.
3. Побудуйте алгоритм прийняття рішення: чи є молекула А придатною для розробки лікарського засобу?
4. Якщо мінімально прийнятним значенням проникності є $P_{app} = 1,0 \cdot 10^{-6}$ см/с, які молекули відповідають цьому критерію?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Заповніть таблицю, порівнюючи два параметри P_{app} та $\log K_p$ за наведеними критеріями. Який параметр краще підходить для оцінки фактичної проникності молекули через мембрану?

Відповідь та її обґрунтування

Критерій	P_{app}	$\log K_p$
Що вимірює		
Метод вимірювання		
Одиниці вимірювання		
Залежність від мембрани		

Приклад завдань з еталоном відповіді:

Завдання 1. У тесті Сасо-2 було отримано такі результати для трьох молекул:

Молекула	$\log K_p$	P_{app} (см/с)	Маса (Да*)
X	2,8	$1,4 \cdot 10^{-6}$	320
Y	3,2	$0,9 \cdot 10^{-6}$	470
Z	1,5	$0,6 \cdot 10^{-6}$	520

* Дальтон (Да).

1 Да = 1 атомна одиниця маси (а.о.м.) = 1/12 маси одного атома вуглецю-12.
У системі СІ це дорівнює: 1 Да = $1,660539066 \cdot 10^{-24}$ г

1. Яка молекула має найкращу проникність через кишковий бар'єр? Обґрунтуйте відповідь.
2. Враховуючи дані таблиці, запропонуйте зміни для покращення проникності молекули Z.
3. Якщо мінімально прийнятне значення проникності P_{app} становить $1,0 \cdot 10^{-6}$ см/с, які молекули відповідають цьому критерію?
4. Які значення маси і $\log K_p$ вважаються оптимальними для проникності через мембрани?

Еталон відповіді

1. Молекула X має найкращу проникність ($P_{app} = 1,4 \cdot 10^{-6}$), оскільки її значення перевищує мінімальний прийнятний рівень.
2. Для покращення проникності молекули Z можна:
 - зменшити її молекулярну масу до < 500 Да.
 - підвищити $\log K_p$ до значення 2,0 – 3,0, збільшивши ліпофільність.
3. Молекула X відповідає мінімальному критерію P_{app} .
4. Оптимальні параметри: маса < 500 Да.
 $1 \leq \log K_p \leq 3$.

Завдання 2. Молекула лікарського засобу має такі характеристики:
Концентрація молекули у донорній камері (C_d) = 50 мкМ.
Концентрація молекули в акцепторній камері (C_a) через 2 години = 10 мкМ.
Площа мембрани (A) = 2 см².
Час (t) = 2 год = 7200 секунд.
Розрахуйте коефіцієнт проникності P_{app} ?

Еталон відповіді

1. Зміна концентрації (ΔC): $\Delta C = C_a = 10$ мкМ
2. Формула для розрахунку проникності P_{app} :

$$P_{app} = \frac{\Delta C \cdot V}{A \cdot C_d \cdot t}$$

де:

ΔC – зміна концентрації молекули в акцепторній камері (моль/л).
 V – об'єм акцепторної камери (см³).
 A – площа мембрани (см²).
 t – час, протягом якого молекула проходила через мембрану (с).
 C_d – початкова концентрація молекули в донорній камері (моль/л).

3. Підставимо у формулу:

$$P_{app} = \frac{10 \cdot 1}{2 \cdot 50 \cdot 7200} = 1,389 \cdot 10^{-5} \text{ см/с}$$

(вважайте, що об'єм камери V дорівнює 1 мл).

Відповідь: $P_{app} \approx 1,389 \cdot 10^{-5} \text{ см/с}$.

Тема 7. Спектроскопія ядерного магнітного резонансу у створенні та дослідженні лікарських засобів

Мета: ознайомити студентів з принципами спектроскопії ядерного магнітного резонансу (ЯМР), її застосуванням у дослідженні структурної організації молекул, ідентифікації лікарських засобів та оцінці їхньої якості.

Студент повинен:

- ✓ знати основи методу ядерного магнітного резонансу (ЯМР);
- ✓ знати особливості спектрального аналізу молекул за допомогою ЯМР;
- ✓ знати роль ЯМР у структурному дослідженні лікарських засобів;
- ✓ знати застосування ЯМР для вивчення чистоти, складу та ідентифікації сполук;
- ✓ вміти інтерпретувати основні характеристики ЯМР-спектра (зміщення, мультиплетність, інтенсивність сигналів);
- ✓ вміти проводити порівняльний аналіз ЯМР-даних для визначення структури лікарських засобів;
- ✓ вміти розпізнавати функціональні групи та їхній вплив на хімічне середовище молекул;
- ✓ вміти використовувати ЯМР-спектроскопію для оцінки якісних та кількісних параметрів молекул.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
Ядерний магнітний резонанс (ЯМР)	фізичний метод дослідження, що базується на взаємодії ядерних магнітних моментів із зовнішнім магнітним полем.
ЯМР-спектр	графічне зображення, що показує розподіл частот резонансу ядер у молекулі.
Хімічне зміщення (δ)	параметр, що визначає різницю частоти резонансу ядра відносно стандарту.
Спін ядер	квантова характеристика ядра, що визначає його магнітний момент.
Мультиплетність	розщеплення сигналу в ЯМР-спектрі через спін-спінову взаємодію сусідніх ядер. Мультиплетність виникає через взаємодію (взаємний вплив) магнітних полів сусідніх ядер, що перебувають у різних хімічних середовищах. Мультиплетність дає інформацію про кількість і розташування сусідніх атомів, що дозволяє визначити структуру молекули.
Типи мультиплетів	Синглет: один пік (немає сусідніх ядер).

	Дублет: два піки (одне сусіднє ядро). Триплет: три піки (два сусідніх ядра). Квартет: чотири піки (три сусідніх ядра).
Інтенсивність сигналу	величина, що пропорційна кількості ядер, які резонують у даному середовищі.
Спін-спінова взаємодія	взаємодія між магнітними моментами сусідніх атомів у молекулі.
Розчинник для ЯМР	спеціальний розчинник, позбавлений активних ядер (^1H , ^{13}C) для уникнення фонових сигналів.
Протон ^1H	є найпоширенішим ядром у ЯМР-дослідженнях завдяки його природній поширеності, високій чутливості, зручності в інтерпретації спектрів та широкому застосуванню в науці та фармації.
Калібрування хімічного зміщення	використання стандартних речовин (наприклад, ТМС) для точного вимірювання δ .
Тетраметилсилан (ТМС)	це сполука з формулою $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$, яка широко використовується в ядерній магнітно-резонансній (ЯМР) спектроскопії як стандарт для калібрування хімічного зміщення (δ).
Частота резонансу	частота, на якій ядро поглинає енергію при переході між спіновими рівнями.
Спектральна роздільність	здатність ЯМР-спектрометра розрізняти близькі за частотою сигнали.
Аналіз функціональних груп	використання ЯМР-даних для виявлення функціональних груп у молекулі.
Роль ЯМР у фармації	метод визначення структури, чистоти та ідентифікації лікарських засобів.

Рекомендована література:

Базова

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий-фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 1, 2015. 1128 с., Т. 2, 2014. 724 с., Т. 3, 2014. 732 с.

Допоміжна

1. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.

https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Zaitsev/publication/317318918_ANALITICNA_HIMIA_Analytical_Chemistry/links/5931dfeaaca272fc55084181/ANALITICNA-HIMIA-Analytical-

[Chemistry.pdf](#) (дата звернення 03.03.2025).

2. Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zoran Mandić Ed. 2012, Zagreb, IAPC – 501 p.

https://books.google.com.ua/books/about/Physico_Chemical_Methods_in_Drug_Discove.html?id=IH6JX2L4dCYC&redir_esc=y (дата звернення 03.03.2025).

Інформаційні ресурси

1. <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>

2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/372/fiziko-ximichni-metodi-analizu> (дата звернення 03.03.2025).

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Що таке ядерний магнітний резонанс (ЯМР), і як його використовують для дослідження молекул?
2. Яке значення має хімічне зміщення (δ) у ЯМР-спектроскопії? Як воно залежить від середовища атома?
3. Що таке мультиплетність сигналів у ЯМР-спектрі? Від чого вона залежить?
4. Які ядра є ЯМР-активними і чому? Наведіть приклади найчастіше досліджуваних ядер.
5. Як використовують тетраметилсилан (ТМС) у ЯМР-аналізі? Які його властивості роблять його ідеальним стандартом?
6. Які основні етапи підготовки зразка для ЯМР-аналізу? Чому важливо використовувати спеціальні розчинники?
7. Які особливості застосування ЯМР у дослідженні лікарських засобів? Як цей метод допомагає визначати структуру та якість сполук?

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Що таке хімічне зміщення (δ) у ЯМР-спектроскопії:
 - a) відношення інтенсивності сигналів;
 - b) розщеплення сигналу через взаємодію сусідніх ядер;
 - c) різниця частот резонансу ядра відносно стандарту;
 - d) частота магнітного поля;
 - e) загальна кількість атомів у молекулі?
2. Яке основне обмеження для розчинників, що використовуються в ЯМР:
 - a) мають бути прозорими для світла;
 - b) не повинні містити активні ядра (^1H);
 - c) мають низьку температуру плавлення;
 - d) повинні бути леткими;
 - e) не повинні взаємодіяти з киснем?
3. Що є основною фізичною основою методу ядерного магнітного резонансу:
 - a) взаємодія електронів з електричним полем;
 - b) взаємодія ядерних магнітних моментів із зовнішнім магнітним полем;

- с) поглинання фотонів;
 - д) розсіювання електромагнітних хвиль;
 - е) генерація ультразвуку?
4. Що визначає інтенсивність сигналу у ЯМР-спектрі:
- а) кількість ядер певного типу;
 - б) рівень магнітного поля;
 - с) частота резонансу;
 - д) мультиплетність сигналу;
 - е) розчинність молекули?
5. Який параметр у ЯМР визначає положення сигналів у спектрі:
- а) інтенсивність сигналу;
 - б) хімічне зміщення;
 - с) спин-спінова взаємодія;
 - д) розчинність зразка;
 - е) частота резонансу?
6. Який принцип лежить в основі мультиплетності у ЯМР:
- а) взаємодія магнітного моменту ядер з магнітним полем;
 - б) спин-спінова взаємодія сусідніх ядер;
 - с) електромагнітне випромінювання;
 - д) вплив розчинника;
 - е) кількість атомів у молекулі?

Вписати у клітинки ☐ ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1-☐ 2-☐ 3-☐ 4-☐ 5-☐ 6-☐

Письмові завдання

Завдання 1. Заповніть таблицю, вказавши роль кожного елемента у ЯМР-дослідженнях:

Відповідь та її обґрунтування

Елемент	Роль у ЯМР
Хімічне зміщення (δ)	
Мультиплетність	
Тетраметилсилан (ТМС)	
Розчинник	

Завдання 2. Перед вами наведено неповну схему проведення ЯМР-дослідження. Додайте пропущені етапи у правильному порядку, вибираючи із запропонованих варіантів.

Варіанти для заповнення:

- Підготовка зразка.
- Калібрування приладу (використання ТМС).
- Інтерпретація результатів.
- Аналіз чистоти зразка.
- Перевірка працездатності приладу.

Відповідь та її обґрунтування

Схема:

1. _____
2. Вибір розчинника.
3. _____
4. Налаштування параметрів ЯМР-спектрометра.
5. _____
6. Отримання спектра.
7. _____

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. У вас є дані ^1H -ЯМР-спектра невідомої молекули:

- Сигнал 1: синглет, інтенсивність пропорційна 6 протонам.
- Сигнал 2: синглет, інтенсивність пропорційна 1 протону.

Яка це молекула? Як інтенсивності сигналів співвідносяться зі структурою молекули?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Заповніть таблицю, обравши правильні переваги та недоліки для кожного методу. Дайте висновок, у яких випадках варто використовувати ЯМР, а в яких – ВЕРХ.

Відповідь та її обґрунтування

Метод	Переваги	Недоліки
ЯМР-спектроскопія		
ВЕРХ		

Висновок:

ЯМР-спектроскопію варто використовувати для _____

ВЕРХ підходить для _____

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Встановіть відповідність між терміном і його визначенням:

Термін	Визначення
Хімічне зміщення	а) розщеплення сигналів через взаємодію сусідніх ядер.
Мультиплетність	б) стандарт для калібрування у ЯМР-спектроскопії.
Тетраметилсилан (ТМС)	с) параметр, що показує відношення частоти резонансу ядра до стандарту.
Деутерований розчинник	д) речовина, яка не містить активних ядер (^1H) для уникнення перешкод у спектрі.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. У спектрі ^1H -ЯМР для невідомої молекули спостерігаються такі дані:

Сигнал	Мультиплетність	Інтенсивність	Попередній аналіз
1	синглет	3	Можлива метильна група (CH_3).
2	триплет	2	Можлива метиленова група (CH_2).

1. Використовуючи дані спектра, визначте якісні параметри молекули (типи груп атомів Н).
2. Розрахуйте кількісні параметри молекули: скільки протонів відповідає кожному сигналу?
3. Побудуйте структурну формулу молекули на основі цих даних.

Відповідь та її обґрунтування

Приклад завдань з еталоном відповіді:

Завдання 1. Встановіть відповідність між завданням та роллю ЯМР у фармації:

Завдання	Роль ЯМР
а) виявлення домішок у лікарському засобі	
б) визначення кількісного складу активних речовин	
с) ідентифікація функціональних груп у молекулі	
д) перевірка чистоти синтезованої сполуки	
е) оцінка стабільності лікарської форми	

Варіанти для вибору:

- Виявлення сторонніх сигналів у спектрі.
- Розрахунок площі піків у спектрі.

- Аналіз хімічного зміщення (δ) для визначення середовища ядер.
- Порівняння з контрольним спектром.
- Дослідження динамічних змін у спектрі.

Еталон відповіді

Завдання	Роль ЯМР
а) виявлення домішок у лікарському засобі	1. Виявлення сторонніх сигналів у спектрі.
б) визначення кількісного складу активних речовин	2. Розрахунок площі піків у спектрі.
с) ідентифікація функціональних груп у молекулі	3. Аналіз хімічного зміщення (δ).
д) перевірка чистоти синтезованої сполуки	4. Порівняння з контрольним спектром.
е) оцінка стабільності лікарської форми	5. Дослідження динамічних змін у спектрі.

Завдання 2. У вас є молекула з наступними групами: CH_3 (метильна група), CH_2 (метиленова група) та CH (метинова група).

Дані ЯМР-спектра:

Метильна група (CH_3): спостерігається дублет.

Метиленова група (CH_2): спостерігається триплет.

Метинова група (CH): спостерігається кuartет.

Визначте, яке правило використовується для визначення мультиплетності сигналу у ЯМР-спектроскопії. Поясніть, чому сигнал метильної групи є дублетом.

Еталон відповіді

Правило визначення мультиплетності: Мультиплетність у ЯМР визначається за правилом $n + 1$, де n – кількість сусідніх протонів.

Метильна група (CH_3): Сусідня метинова група (CH) містить 1 протон ($n = 1$), отже, мультиплетність метильної групи — дублет ($n + 1 = 2$).

Метиленова група (CH_2): Оточена метильною (CH_3 , 3 протони, $n = 3$), тому мультиплетність – триплет ($n + 1 = 4$).

Метинова група (CH): Оточена метильною (CH_3 , 3 протони) і метиленовою (CH_2 , 2 протони), отже, сумарна кількість сусідів $n = 3 + 2 = 5$. Мультиплетність – кuartет.

Отже, сигнал метильної групи розщеплюється на дублет.

Тема 8. Мас-спектрометрія в пошуку та дослідженні лікарських засобів

Мета: ознайомити студентів із принципами мас-спектрометрії та її застосуванням у пошуку, ідентифікації та аналізі лікарських засобів, а також навчити інтерпретувати мас-спектри для визначення структури та складу молекул.

Студент повинен:

- ✓ знати основи мас-спектрометрії: принцип роботи, етапи аналізу (іонізація, розділення, детекція);
- ✓ знати особливості аналізу лікарських речовин і біологічних молекул за допомогою мас-спектрометрії;
- ✓ знати застосування мас-спектрометрії у фармації для пошуку, ідентифікації та кількісного аналізу лікарських засобів;
- ✓ вміти аналізувати мас-спектри для визначення молекулярної маси та структурних фрагментів сполук;
- ✓ вміти розпізнавати характерні піки (молекулярний іон, фрагменти) у мас-спектрі;
- ✓ вміти інтерпретувати інформацію про чистоту та стабільність лікарських сполук на основі мас-спектрометричних даних;
- ✓ вміти застосовувати отримані дані мас-спектрометрії для ідентифікації лікарських засобів.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
Мас-спектрометрія	метод аналізу речовин, заснований на вимірюванні маси та заряду іонів.
Іонізація	процес перетворення молекули в заряджений стан для подальшого аналізу.
Молекулярний йон	йон, який утворюється після видалення або додавання електрона до молекули.
Фрагментація	розпад молекули на менші йонні фрагменти під час аналізу.
Маса/заряд (m/z)	Співвідношення маси йона до його заряду, що є ключовим параметром у спектрі.
Піки у мас-спектрі	графічне відображення інтенсивності йонів залежно від їхнього співвідношення m/z .
Основний пік	пік, що відповідає молекулярній масі речовини; утворюється молекулярним йоном. Пік, що відповідає молекулярній масі молекули (за умови $z = +1$). Приклад: $m/z = 200$.
Фрагментаційні піки	піки, що виникають внаслідок розпаду молекули на менші фрагменти.

Ізотопні піки	додаткові піки, спричинені присутністю ізотопів атомів у молекулі, що з'являються через природні ізотопи (наприклад, ^{13}C , $m/z = M + 1$).
Аналіз піків	процес інтерпретації піків у мас-спектрі для визначення молекулярної маси, структури молекули, чистоти зразка та домішок.
Домішки	піки, які не відповідають молекулярному іону чи ізотопам і можуть свідчити про домішки у зразку.
Чистота зразка	відношення інтенсивності основного піка до піків домішок у спектрі.
Детектор	пристрій, який реєструє йони та перетворює сигнал на мас-спектр.
Іонізаційний метод	технологія, яка використовується для перетворення молекул у йони (MALDI, ESI).
Аддукт	йон, що утворюється шляхом приєднання іншої частинки, наприклад Na^+ .
Спектр мас	графічне представлення сигналів залежно від m/z значень.

Рекомендована література:

Базова

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий-фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 1, 2015. 1128 с., Т. 2, 2014. 724 с., Т. 3, 2014. 732 с.

Допоміжна

1. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Zaitsev/publication/317318918_ANALITICNA_HIMIA_Analytical_Chemistry/links/5931dfeaaca272fc55084181/ANALITICNA-HIMIA-Analytical-Chemistry.pdf (дата звернення 03.03.2025).
2. Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zoran Mandić Ed. 2012, Zagreb, IAPC – 501 p.
https://books.google.com.ua/books/about/Physico_Chemical_Methods_in_Drug_Discove.html?id=IH6JX2L4dCYC&redir_esc=y (дата звернення 03.03.2025).

Інформаційні ресурси

1. <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/372/fiziko-ximichni-metodi-analizu> (дата звернення 03.03.2025).

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Що таке мас-спектрометрія і які її основні етапи?
2. Які методи іонізації застосовуються в мас-спектрометрії (MALDI, ESI) і які їхні переваги?
3. Що таке молекулярний йон, фрагментація та аддукти в мас-спектрометрії?
4. Як визначають молекулярну масу та склад лікарських засобів за допомогою мас-спектрометрії?
5. У чому полягає роль мас-спектрометрії у виявленні домішок і аналізі чистоти лікарських сполук?
6. Як інтерпретувати піки у мас-спектрі: основний йон, ізотопні піки, фрагментаційні піки?
7. Які переваги поєднання хроматографії з мас-спектрометрією у фармацевтичних дослідженнях?

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Що показує основний пік у мас-спектрі:
 - a) молекулярну масу сполуки;
 - b) масу найважчого фрагмента;
 - c) кількість домішок у зразку;
 - d) енергетичний рівень молекули;
 - e) ідентифікацію ізотопів?
2. Який параметр можна визначити за допомогою мас-спектрометрії:
 - a) температуру плавлення;
 - b) молекулярну масу;
 - c) точку кипіння;
 - d) густину речовини;
 - e) питому теплоту згоряння?
3. Що визначає співвідношення маса/заряд (m/z):
 - a) заряд іона;
 - b) масу іона;
 - c) масу та заряд іона;
 - d) енергію іонізації;
 - e) стабільність іона?
4. Який детектор використовується у мас-спектрометрії:
 - a) фотомножник;
 - b) електронний приймач;
 - c) іонний детектор;
 - d) газовий аналізатор;
 - e) рідинний детектор?
5. Що таке аддукт у мас-спектрометрії:
 - a) побічний продукт реакції;
 - b) нейтральна молекула;

- c) іон, утворений приєднанням іншої частинки;
 - d) розпад молекули на фрагменти;
 - e) ізотопний фрагмент молекули?
6. Що таке фрагментація в мас-спектрометрії:
- a) розпад молекули на менші іонні фрагменти;
 - b) утворення молекулярного іона;
 - c) об'єднання молекул;
 - d) розділення іонів за m/z ;
 - e) калібрування приладу?
7. Для чого найчастіше використовують мас-спектрометрію у фармації:
- a) визначення кольору речовини;
 - b) дослідження чистоти зразка;
 - c) оцінки механічної міцності зразка;
 - d) вимірювання густини речовини;
 - e) аналізу оптичних властивостей?

Вписати у клітинки ☐ ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1-☐ 2-☐ 3-☐ 4-☐ 5-☐ 6-☐ 7-☐

Письмові завдання

Завдання 1. Розташуйте етапи мас-спектрометричного аналізу у правильному порядку: аналіз даних; іонізація молекул; підготовка зразка; виявлення йонів, введення зразка в прилад, розділення іонів за m/z .

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Доповніть наведений текст, заповнивши пропуски відповідними термінами, і поясніть їх значення.

Відповідь та її обґрунтування

Мас-спектрометрія дозволяє визначати _____ молекули та ідентифікувати _____. Основним параметром є співвідношення _____. Для цього молекули проходять етап _____ для перетворення у заряджені частинки, які потім розділяються за допомогою _____ і реєструються _____.

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. Ви працюєте у фармацевтичній лабораторії та отримали новий зразок лікарської речовини для аналізу. Ваше завдання – визначити його чистоту за допомогою мас-спектрометрії. Під час аналізу ви отримали наступні дані мас-спектру:

Основний пік при $m/z = 300$, інтенсивність 90%.

Додатковий пік при $m/z = 301$, інтенсивність 10%.

1. Визначте, яка частка основної речовини у зразку (%).
2. Поясніть, що може означати пік при $m/z = 301$: чи це домішка, чи це може бути ізотоп?
3. Запропонуйте, які додаткові кроки слід зробити для підтвердження чистоти зразка.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Вам потрібно оцінити метод мас-спектрометрії у контексті його застосування для аналізу лікарських засобів. Розгляньте можливі переваги та недоліки цього методу. Заповніть таблицю, вказавши основні переваги та недоліки мас-спектрометрії:

Відповідь та її обґрунтування

Переваги	Недоліки

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Співставте термін і його визначення.

Термін	Визначення
1. Аддукт	а) розпад молекули на фрагменти.
2. Молекулярний іон	б) іон, утворений після втрати електрона.
3. Фрагментація	с) іон, утворений приєднанням іншої частинки.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Вам надані дані мас-спектрометрії для молекули з молекулярною масою 200 Да. У спектрі виявлено наступні піки: $m/z = 201$; $m/z = 223$; $m/z = 239$. Відомо, що ці піки виникли внаслідок утворення аддуктів із різними йонами. Заповніть таблицю та вкажіть молекулярну масу (Да) та масу йона (Да)

Відповідь та її обґрунтування

Пік (m/z)	Молекулярна маса (Да)	Йон, що утворює аддукт	Маса йона (Да)
239		Калій (K^+)	
201		Протон (H^+)	
223		Натрій (Na^+)	
218		Амоній (NH_4^+)	
224		Магній (Mg^{2+})	

Приклад завдань з еталоном відповіді:

Завдання 1. Фармацевтична компанія планує випустити новий антибіотик для лікування бактеріальних інфекцій. Перед випробуваннями необхідно теоретично оцінити його характеристики за допомогою мас-спектрометрії.

Компанія хоче вирішити наступні завдання:

- Перевірити молекулярну масу для підтвердження цільової структури антибіотика.
 - Оцінити наявність можливих домішок у зразку.
 - Вивчити стабільність молекули в умовах підвищеної температури та вологості
1. Опишіть, як мас-спектрометрія дозволяє підтвердити молекулярну масу антибіотика.
 2. Уявіть, що в мас-спектрі з'явився додатковий пік. Як можна визначити, чи це ізотопний сигнал чи домішка?
 3. Як за допомогою мас-спектрометрії можна оцінити стабільність антибіотика?
 4. Розгляньте теоретичну можливість використання мас-спектрометрії для виявлення продуктів деградації антибіотика після зберігання в несприятливих умовах.

Еталон відповіді

1. Підтвердження молекулярної маси:
Мас-спектрометрія реєструє основний пік, який відповідає молекулярному йону антибіотика (m/z). Значення цього піка дозволяє точно визначити молекулярну масу.
2. Ізотопний сигнал чи домішка:
Ізотопний сигнал зазвичай має низьку інтенсивність (до 1-5% від основного піка).
Домішки характеризуються більшою інтенсивністю та можуть мати піки з нестандартними відхиленнями.
3. Оцінка стабільності:
Після зберігання зразка в екстремальних умовах (температура, вологість) можуть з'являтися нові піки, що свідчать про деградацію молекули (втрати функціональних груп, розпад зв'язків).
4. Виявлення продуктів деградації:
Мас-спектрометрія дозволяє зафіксувати фрагментаційні піки, які відповідають продуктам розпаду молекули. Аналіз цих піків допомагає встановити, які хімічні зв'язки піддалися деградації.

Завдання 2. Під час аналізу лікарської сполуки у мас-спектрі було виявлено наступні піки:

Основний пік при $m/z = 180$.

Додаткові піки:

$m/z = 181$, інтенсивність 5%;

$m/z = 120$, інтенсивність 10%.

1. Що може означати основний пік ($m/z = 180$)?
2. Яка можлива природа піка при $m/z = 181$ (ізотоп чи домішка)?
3. Що може означати пік при $m/z = 120$: фрагментація молекули чи інший компонент у зразку?
4. Чи можна стверджувати, що зразок є чистим, базуючись лише на цих даних?

Еталон відповіді

1. Основний пік при $m/z = 180$:

Це молекулярний іон, який відповідає молекулярній масі вихідної молекули, за умови, що $z = +1$. Він свідчить про масу вихідної молекули лікарського засобу.

2. Пік при $m/z = 181$:

Найімовірніше, це ізотопний пік, викликаний присутністю ізотопу ^{13}C .

Інтенсивність 5% характерна для ізотопного розподілу, де природна частота ^{13}C становить близько 1,1% на кожен атом C.

3. Пік при $m/z = 120$:

Може бути результатом фрагментації молекули. Наприклад, це може бути втрата групи $\text{C}=\text{O}$ (60 Да): 180 (молекула) – 60 (фрагмент) = 120.

Інший варіант – це пік, пов'язаний із домішками у зразку.

4. Чи можна стверджувати, що зразок чистий:

Лише на основі цих даних зробити висновок про чистоту зразка неможливо. Для підтвердження необхідно провести аналіз чистоти зразка за допомогою хроматографії (LC-MS) або оцінити інтенсивність домішкових піків.

Тема 9. Методи спектроскопії в ближній інфрачервоній області в створенні ліків. Кристалографічні методи

Мета: ознайомити студентів із принципами та застосуванням методів спектроскопії у ближній інфрачервоній області і кристалографічних методів для аналізу фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, дослідження структури кристалів і розробки лікарських форм.

Студент повинен:

- ✓ знати основи спектроскопії у ближній інфрачервоній області і її застосування в аналізі лікарських засобів;
- ✓ знати принципи роботи кристалографічних методів, включаючи рентгенівську дифракцію;
- ✓ знати переваги та обмеження спектроскопічних і кристалографічних методів у дослідженні лікарських речовин;
- ✓ знати застосування ІЧ-спектроскопії для контролю якості та процесів виробництва ліків;
- ✓ вміти інтерпретувати спектри ближньої інфрачервоної області для ідентифікації речовин та аналізу складу;
- ✓ вміти порівнювати спектроскопічні та кристалографічні методи за їхньою ефективністю та сферою застосування;
- ✓ вміти застосовувати кристалографічні дані для аналізу структури лікарських речовин;
- ✓ вміти використовувати отримані дані для розробки лікарських форм і визначення їхньої стабільності;
- ✓ вміти визначати можливості використання методів спектроскопії у ближній інфрачервоній області кристалографії для конкретних задач у фармації

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
Ідентифікація речовин	встановлення складу або природи зразка за допомогою спектроскопічних чи кристалографічних методів.
Стандартний зразок	речовина із відомими властивостями, яка використовується для калібрування обладнання або перевірки точності.
Роздільна здатність	здатність спектроскопічного або кристалографічного приладу розрізняти близько розташовані піки або структури.
Абсорбційний спектр	графік, що показує, як зразок поглинає світло у певному діапазоні довжин хвиль.

Еталонний метод	метод, що використовується як стандарт для перевірки чи порівняння з іншими методами.
Аналіз розчинності	використання спектроскопії у ближній інфрачервоній області для оцінки швидкості та ступеня розчинення активних фармацевтичних інгредієнтів.
Фізико-хімічні властивості	характеристики речовини, які можна вивчати за допомогою спектроскопії (щільність, розчинність, кристалічність).
Спектроскопія у видимій області	метод аналізу, що базується на поглинанні світла у видимому діапазоні (400–700 нм) молекулами. Використовується для аналізу кольорових сполук.
Спектроскопія у УФ-області	метод, що використовує ультрафіолетове світло (100–400 нм) для вивчення електронних переходів у молекулах. Широко застосовується для аналізу лікарських речовин.
Спектроскопія у ближній інфрачервоній області	Використання ближнього інфрачервоного випромінювання (780–2500 нм) для дослідження коливальних мод хімічних зв'язків (C-H, O-H, N-H).
ІЧ-спектроскопія	інфрачервона спектроскопія, яка досліджує поглинання середнього ІЧ-випромінювання (2500–25000 нм). Використовується для ідентифікації функціональних груп у молекулах.
Люмінесценція	випромінювання світла речовиною після її збудження. Використовується у фармацевтичному аналізі для визначення концентрації активних речовин.
Хемілюмінісценція	випромінювання світла внаслідок хімічної реакції. Застосовується для визначення антиоксидантної активності та якості лікарських засобів.
Збудження молекул	процес передачі енергії молекулі, що спричиняє перехід електронів на вищий енергетичний рівень. Використовується в УФ-спектроскопії та люмінесценції.
Електронні переходи	перехід електронів між енергетичними рівнями у молекулі, який аналізується у УФ- та видимій спектроскопії.

Контроль домішок	використання спектроскопічних методів для виявлення домішок у лікарських препаратах.
------------------	--

Рекомендована література:

Базова

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий-фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 1, 2015. 1128 с., Т. 2, 2014. 724 с., Т. 3, 2014. 732 с.

Допоміжна

1. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Zaitsev/publication/317318918_ANALITICNA_HIMIA_Analytical_Chemistry/links/5931dfeaaca272fc55084181/ANALITICNA-HIMIA-Analytical-Chemistry.pdf (дата звернення 03.03.2025).
2. Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zoran Mandić Ed. 2012, Zagreb, IAPC – 501 p.
https://books.google.com.ua/books/about/Physico_Chemical_Methods_in_Drug_Discove.html?id=IH6JX2L4dCYC&redir_esc=y (дата звернення 03.03.2025).

Інформаційні ресурси

1. <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/372/fiziko-ximichni-metodi-analizu> (дата звернення 03.03.2025).

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Які основні принципи роботи спектроскопії у видимій, УФ- та ближній інфрачервоній областях?
2. Як визначають концентрацію лікарських речовин за допомогою УФ-спектроскопії?
3. Що таке люмінесценція та хемілюмінісценція? Як вони використовуються у фармацевтичному аналізі?
4. Які переваги і обмеження має ІЧ-спектроскопія у дослідженні функціональних груп?
5. Які фізико-хімічні властивості молекул вивчаються за допомогою спектроскопії ближньої інфрачервоної області?
6. У чому полягає різниця між абсорбційним та випромінювальним спектрами?
7. Як люмінесцентні методи використовуються для контролю якості лікарських засобів?

8. Які особливості застосування хемілюмінісценції для аналізу антиоксидантної активності?
9. Як спектроскопічні методи допомагають вивчати стабільність лікарських речовин?
10. Чому спектроскопія є важливим інструментом у фармацевтичній розробці та виробництві?

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Який метод спектроскопії використовується для вивчення функціональних груп молекули:
 - a) Уф-спектроскопія;
 - b) ІЧ-спектроскопія;
 - c) мас-спектрометрія;
 - d) рентгенівська дифракція;
 - e) люмінісцентний аналіз?
2. Який діапазон довжин хвиль відповідає ближній інфрачервоній області:
 - a) 100 – 400 нм;
 - b) 400 – 700 нм;
 - c) 780 – 2500 нм;
 - d) 2500 – 5000 нм;
 - e) 5000 – 10000 нм?
3. Яка характеристика молекули визначається за допомогою ІЧ-спектроскопії:
 - a) електронна структура;
 - b) коливальні переходи;
 - c) ізотопний склад;
 - d) молекулярна маса;
 - e) питомий об'єм?
4. Що таке хемілюмінісценція:
 - a) поглинання світла молекулою;
 - b) випромінювання світла при хімічній реакції;
 - c) здатність молекул до флуоресценції;
 - d) розсіяння світла у зразку;
 - e) збудження молекули тепловим методом?
5. Який метод використовують для кількісного визначення лікарських речовин у видимій області спектра:
 - a) ІЧ-спектроскопія;
 - b) Уф-спектроскопія;
 - c) люмінісценція;
 - d) спектрофотометрія;
 - e) рентгенівська дифракція?
6. Який параметр аналізується у спектроскопії УФ-області:
 - a) інтенсивність випромінювання;

- b) енергетичні переходи у видимій області;
 - c) електронні переходи у молекулі;
 - d) флуоресценція молекули;
 - e) іонізація молекули?
7. Що може бути причиною появи додаткових піків в ІЧ-спектрі:
- a) висока температура дослідження;
 - b) наявність домішок;
 - c) використання стандартного зразка;
 - d) порушення калібрування;
 - e) відсутність функціональних груп?
8. Який спектральний метод дозволяє аналізувати вміст води у лікарській формі:
- a) УФ-спектроскопія;
 - b) ближня інфрачервона спектроскопія;
 - c) люмінісценція;
 - d) ІЧ-спектроскопія;
 - e) хемілюмінісценція?
9. Який спектр є результатом збудження молекули:
- a) абсорбційний спектр;
 - b) флуоресцентний спектр;
 - c) емісійний спектр;
 - d) спектр розсіювання;
 - e) спектр теплового випромінювання?
10. У чому основна перевага спектроскопії в ближній інфрачервоній області:
- a) висока чутливість до малих концентрацій;
 - b) можливість швидкого неруйнівного аналізу;
 - c) ідентифікація ізотопів у зразку;
 - d) визначення молекулярної маси;
 - e) аналіз структурних ізомерів?

Вписати у клітинки ☐ ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1-☐ 2-☐ 3-☐ 4-☐ 5-☐ 6-☐ 7-☐ 8-☐ 9-☐ 10-☐

Письмові завдання

Завдання 1. Заповніть таблицю, вписавши визначення для наведених методів:

Відповідь та її обґрунтування	
Метод	Визначення
УФ-спектроскопія	

ІЧ-спектроскопія	
Люмінісценція	
Хемілюмінісценція	

Завдання 2. Співставте методи з їхнім основним застосуванням:

Метод	Основне застосування
УФ-спектроскопія	а) ідентифікація функціональних груп
ІЧ-спектроскопія	б) аналіз електронних переходів
Люмінісценція	с) визначення вмісту води у зразках
Ближня інфрачервона спектроскопія	д) аналіз структури молекули через випромінювання

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. При розробці нового проекту нормативної документації на аскорбінову кислоту аналітик запропонував включити у розділ "Випробування на достовірність" замість аналітичних хімічних реакцій спектральні характеристики речовини, отримані методами УФ- і ІЧ-спектроскопії. Оцініть пропозицію аналітика.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Для встановлення достовірності новокаїну, згідно нормативної документації, використовується комплекс випробувань із застосуванням ІЧ-спектроскопії і аналітичних хімічних реакцій. ІЧ-спектр новокаїну, отриманий в пігулках з калію бромідом в області від 4000 до 600 см⁻¹, повинен мати повний збіг смуг поглинання із смугами поглинання спектру, що додається. Аналітичні хімічні реакції підтверджують присутність в структурі новокаїну первинної ароматичної аміногрупи і іона хлору. Оцініть, чи раціонально підібраний комплекс випробувань новокаїну на достовірність.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Заповніть таблицю, порівнявши методи УФ-спектроскопії, ІЧ-спектроскопії та люмінесценції за такими параметрами:

Відповідь та її обґрунтування

Параметр	УФ-спектроскопія	ІЧ-спектроскопія	Люмінесценція
Діапазон довжин хвиль			
Аналізовані властивості			
Застосування у фармації			

Завдання 2. Наведені методи мають різні діапазони довжин хвиль. Розташуйте їх від найкоротшого до найдовшого:

- УФ-спектроскопія;
- спектроскопія у видимій області;
- ближня інфрачервона спектроскопія;
- ІЧ-спектроскопія.

Відповідь та її обґрунтування

1. _____.
2. _____.
3. _____.
4. _____.

Приклад завдань з еталоном відповіді:

Завдання 1. У проект ФСП на таблетки ацетилсаліцилової кислоти 0,5 г в розділ «Випробування на справжність», поряд з аналітичними реакціями, були включені спектральні характеристики лікарської речовини, отримані УФ-спектрофотометричним методом. Це й же метод рекомендований для визначення тесту «Розчинення» і кількісного аналізу. Оцініть обґрунтованість вибору методу для визначення ряду показників якості таблеток ацетилсаліцилової кислоти.

Еталон відповіді

Вибір УФ-спектрофотометричного методу для випробування таблеток ацетилсаліцилової кислоти на справжність та визначення тесту "Розчинення" є науково обґрунтованим. УФ-спектр ацетилсаліцилової кислоти доповнює аналітичні реакції на справжність, тому що смуга поглинання у спектрі свідчить про ароматичну природу речовини.

Цілком логічно використання методу і при визначенні тесту «Розчинення», що показує кількість речовини, що перейшла в розчинне середовище з лікарської форми за 45 хвилин при 37° С.

Для випробування використовують прилад «Кошик, що обертається». У кошик поміщають одну таблетку та опускають у середовище розчинення – ацетатний буферний розчин з рН 4,5 та об'ємом 700 мл. Через 45 хвилин відбирають пробу і визначають вміст ацетилсаліцилової кислоти.

Оскільки кількість діючої речовини серед розчинення буде складати приблизно: $X = 0,5 \text{ г} / 700 \text{ мл} = 0,0007 \text{ г/мл}$, то потрібен високочутливий метод його визначення в пробі. Таким методом є УФ-спектрофотометрія.

Для кількісних цілей краще використовувати титриметричний метод, є абсолютним і не вимагає порівняння зі стандартним зразком. Дозування таблеток ацетилсаліцилової кислоти, що дорівнює 0,5 г, дозволяє використовувати цей метод.

Завдання 2. ІЧ-спектр 0,002% розчину дибазолу в спирті 95% в області від 225 нм до 300 нм має максимуми при довжинах хвиль $244 \pm 2 \text{ нм}$; $275 \pm 1 \text{ нм}$; $281 \pm 1 \text{ нм}$ і мінімуми при довжинах хвиль $230 \pm 2 \text{ нм}$; $253 \pm 2 \text{ нм}$; $279 \pm 1 \text{ нм}$. Як приготувати спиртовий розчин дибазолу і отримати його спектр?

Еталон відповіді

Для приготування 0,002% спиртового розчину дибазол необхідно 0,2 г дибазолу розчинити у мірній колбі місткістю 100 мл у спирті 95%, довести об'єм розчину до мітки. Вийде 0,2% розчин, який необхідно розбавити у 100 разів. Для цього 1 мл приготовленого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять спиртом до мітки.

Потім вимірюють на спектрофотометрі оптичну густину 0,002% розчину дибазолу в кюветі з товщиною шару 10 мм щодо розчинника в області від 225 нм до 300 нм через 5 нм, а поблизу максимумів та мінімумів за 1 нм. За

отриманими значеннями будують спектральну криву залежності оптичної густини (A) від довжини хвилі.

На спектральній кривій відзначають довжини хвиль, що відповідають максимального та мінімального поглинання. Вони мають відповідати довжинам хвиль, наведених у НД.

Завдання значно полегшується при роботі на сучасних спектрофотометрах з автоматичним пристроєм для запису спектрів.

Тема 10. Аналіз твердого тіла методами термоаналізу та калориметрії

Мета: ознайомити студентів із принципами термоаналізу та калориметрії, а також їхнім застосуванням для оцінки фізико-хімічних властивостей твердих тіл, таких як стабільність, термічна поведінка, поліморфізм та сумісність компонентів у складі лікарських засобів.

Студент повинен:

- ✓ знати основи методів термоаналізу (диференціальна сканувальна калориметрія (DSC), термогравіметричний аналіз (TGA), термомеханічний аналіз (TMA));
- ✓ знати основні поняття термостабільності, поліморфізму та теплових переходів;
- ✓ знати застосування методів термоаналізу та калориметрії у фармацевтичному аналізі;
- ✓ знати особливості дослідження сумісності компонентів лікарських форм за допомогою термоаналітичних методів;
- ✓ знати переваги та обмеження термоаналізу для дослідження твердих тіл;
- ✓ вміти інтерпретувати термоаналітичні дані, зокрема термограми та криві DSC;
- ✓ вміти оцінювати теплові ефекти, такі як плавлення, випаровування, розкладання або склування твердих тіл;
- ✓ вміти застосовувати термоаналіз для визначення стабільності та сумісності компонентів лікарських засобів;
- ✓ вміти використовувати отримані дані для вибору оптимальних умов зберігання та виробництва лікарських форм;
- ✓ вміти розпізнавати проблеми, пов'язані з поліморфізмом активних фармацевтичних інгредієнтів.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
Термічний аналіз	метод дослідження фізико-хімічних властивостей речовин при зміні температури.
Диференціальна сканувальна калориметрія (DSC)	метод, що визначає теплові ефекти фазових переходів, таких як плавлення або склування.
Термогравіметричний аналіз (TGA)	метод визначення змін маси зразка під час нагрівання або охолодження.
Термомеханічний аналіз (TMA)	метод вимірювання механічних властивостей матеріалів при зміні температури.
Основи термічного аналізу	дослідження стабільності, термічних переходів та розкладу речовин шляхом нагрівання.

Калориметрія	метод вимірювання кількості теплоти, що виділяється або поглинається під час хімічних чи фізичних процесів.
Диференційно-термічний аналіз (DTA)	метод, що реєструє різницю температур між зразком і референтом під час нагрівання.
Залишкові органічні розчинники	небажані леткі органічні сполуки, що залишаються у лікарських засобах після їхнього виробництва.
Нормативні вимоги	регламентовані обмеження вмісту залишкових органічних розчинників у фармацевтичних препаратах (ICH Q3C).
Визначення залишкових розчинників	методи аналізу, такі як газова хроматографія, для виявлення та кількісного визначення органічних розчинників.
Фазовий перехід	зміна агрегатного стану або структури матеріалу при нагріванні (наприклад, плавлення, склування).
Поліморфізм	здатність речовини існувати в різних кристалічних формах, що впливають на її фізико-хімічні властивості.
Термостабільність	здатність речовини зберігати свої властивості при підвищених температурах.
ICH Q3C	Нормативний документ щодо залишкових органічних розчинників; це керівництво, розроблене Міжнародною радою з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних продуктів для використання людьми (International Council for Harmonisation, ICH). Воно регулює вміст залишкових органічних розчинників у лікарських засобах.
Класифікація органічних розчинників за ICH Q3C	клас I – високо небезпечні розчинники: розчинники, які мають значну токсичність і повинні бути виключені або обмежені до мінімуму. Приклади: бензол, вуглець тетрахлорид. клас II – помірно небезпечні розчинники: розчинники з помірною токсичністю, допустимий рівень яких чітко регламентований. Приклади: метанол, толуол, хлороформ. клас III – низькотоксичні розчинники: розчинники з низьким рівнем токсичності, які вважаються безпечними у більших

	кількостях. Приклади: етанол, ацетон, етилацетат.
Допустимі межі вмісту (PDE – Permitted Daily Exposure) залишкових органічних розчинників згідно з ICH Q3C	це максимально допустима кількість розчинника, яку можна вживати щодня без ризику для здоров'я. Значення PDE розраховуються на основі токсикологічних даних і визначаються в міліграмах на день (мг/день). PDE залежить від щоденної дози лікарського засобу, тому конкретні значення можуть бути адаптовані залежно від дози препарату. I клас: Бензен – 0,006 мг/день Тетрахлорометан – 0,04 мг/день II клас: Метанол – 50 мг/день Дихлорометан – 6 мг/день Толуол – 8 мг/день Хлоробензол – 5 мг/день III клас: Етанол – 50 мг/день Ацетон – 50 мг/день Етилацетат – 50 мг/день
ppm (parts per million)	це одиниця вимірювання, яка означає "частини на мільйон". Вона використовується для вираження дуже малих концентрацій, наприклад, кількості домішок або залишкових речовин у матеріалі. 1 частина речовини на 1,000,000 частин загальної маси або об'єму. $\text{ppm} = \left(\frac{\text{Маса речовини}}{\text{Загальна маса}} \right) \cdot 10^6$

Рекомендована література:

Базова

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий-фармакопейний центр якості лікарських засобів». Т. 1, 2015. 1128 с., Т. 2, 2014. 724 с., Т. 3, 2014. 732 с.

Допоміжна

1. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.

https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Zaitsev/publication/317318918_ANALITICNA_HIMIA_Analytical_Chemistry/links/5931dfeaaca272fc55084181/ANALITICNA-HIMIA-Analytical-

[Chemistry.pdf](#) (дата звернення 03.03.2025).

2. Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zoran Mandić Ed. 2012, Zagreb, IAPC – 501 p.

https://books.google.com.ua/books/about/Physico_Chemical_Methods_in_Drug_Discove.html?id=IH6JX2L4dCYC&redir_esc=y (дата звернення 03.03.2025).

Інформаційні ресурси

1. <https://likar.nmu.kyiv.ua/md/course/view.php?id=748>

2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/372/fiziko-ximichni-metodi-analizu> (дата звернення 03.03.2025).

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Що таке термічний аналіз і які методи входять до цієї групи?
2. Які принципи роботи диференціальної сканувальної калориметрії (DSC)?
3. Що визначається за допомогою термогравіметричного аналізу (TGA)?
4. Як інтерпретуються криві DSC і TGA?
5. Яке значення має дослідження поліморфізму активних фармацевтичних інгредієнтів?
6. Які нормативні вимоги до залишкових органічних розчинників у лікарських засобах згідно з ICH Q3C?
7. Які методи використовуються для визначення залишкових органічних розчинників?
8. Як термоаналіз допомагає визначати сумісність компонентів у складі лікарських форм?
9. У чому полягає значення температури розкладання речовин у фармацевтичному аналізі?
10. Які основні переваги та обмеження методів термоаналізу для дослідження твердих тіл?

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Який метод термоаналізу визначає зміну маси зразка під час нагрівання:
 - a) диференціальна сканувальна калориметрія (DSC);
 - b) термогравіметричний аналіз (TGA);
 - c) термомеханічний аналіз (ТМА);
 - d) диференційно-термічний аналіз (DTA);
 - e) калориметрія?
2. Який параметр визначається під час диференціальної сканувальної калориметрії (DSC):
 - a) зміна маси;
 - b) теплові ефекти фазових переходів;
 - c) механічні властивості матеріалу;
 - d) концентрація органічних розчинників;

- е) ізотопний склад?
3. Яке значення має температура розкладання речовини у фармацевтичному аналізі:
- а) визначення молекулярної маси;
 - б) оцінка стабільності речовини;
 - в) контроль домішок;
 - г) аналіз електронних переходів;
 - д) визначення ступеня кристалічності?
4. Який метод використовується для визначення залишкових органічних розчинників у лікарських засобах:
- а) термогравіметричний аналіз (TGA);
 - б) диференціальна сканувальна калориметрія (DSC);
 - в) газова хроматографія (GC);
 - г) спектроскопія ближньої інфрачервоної області;
 - д) мас-спектрометрія?
5. Що таке фазовий перехід:
- а) зміна агрегатного стану речовини;
 - б) зміна маси під час нагрівання;
 - в) розпад речовини на фрагменти;
 - г) перехід електронів між енергетичними рівнями;
 - д) взаємодія речовин із розчинниками?
6. Який клас органічних розчинників згідно з ICH Q3C є найбільш токсичним:
- а) клас I;
 - б) клас II;
 - в) клас III;
 - г) клас IV;
 - д) клас V?
7. Яке основне обмеження термогравіметричного аналізу:
- а) неможливість визначення маси зразка;
 - б) відсутність інформації про теплові ефекти;
 - в) неможливість оцінки фазових переходів;
 - г) складність калібрування приладу;
 - д) висока вартість обладнання?
8. Яка властивість речовини вивчається за допомогою термомеханічного аналізу (ТМА):
- а) теплові ефекти;
 - б) зміна маси;
 - в) механічні властивості;
 - г) концентрація розчинників;
 - д) температура плавлення?
9. Який метод термоаналізу визначає різницю температур між зразком і референтом:
- а) диференціальна сканувальна калориметрія (DSC);
 - б) термогравіметричний аналіз (TGA);
 - в) термомеханічний аналіз (ТМА);

- d) диференційно-термічний аналіз (DTA);
 e) газова хроматографія (GC)?
10. Що таке поліморфізм у фармацевтичному аналізі:
- здатність речовини змінювати масу при нагріванні;
 - здатність речовини існувати у кількох кристалічних формах;
 - зміна кольору речовини під час нагрівання;
 - перехід у рідкий стан при підвищенні температури;
 - реакція речовини з органічними розчинниками?

Вписати у клітинки ☐ ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1-☐ 2-☐ 3-☐ 4-☐ 5-☐ 6-☐ 7-☐ 8-☐ 9-☐ 10-☐

Письмові завдання

Завдання 1. Заповніть таблицю, порівнявши методи DSC і TGA за наступними параметрами:

Відповідь та її обґрунтування

Параметр	DSC	TGA
Основний принцип роботи		
Досліджувані властивості		
Застосування у фармації		
Тип отримуваних результатів		

Завдання 2. Під час TGA-аналізу зразок масою 5 г був нагрітий до 300°C. Зміна маси склала 20%. Яку масу зразка було втрачено під час нагрівання? Що може бути причиною такої втрати маси?

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. У процесі дослідження лікарської речовини було проведено експеримент із використанням диференціальної сканувальної калориметрії (DSC). Під час плавлення речовини масою 2 г виділилось 200 Дж теплоти. Визначте питому теплоту плавлення речовини. Якщо маса зразка буде збільшена до 5 г, яку кількість теплоти потрібно для його повного плавлення?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Заповніть схему класифікації органічних розчинників за токсичністю згідно класифікації ICH Q3C .

Відповідь та її обґрунтування



Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Вам надано опис різних характеристик методів термоаналізу. Розподіліть наведені характеристики на переваги та обмеження методів термоаналізу. Поясніть, як ці характеристики впливають на вибір методу для аналізу твердих тіл у фармацевтичній галузі.

Відповідь та її обґрунтування

Характеристика	Віднести до: (Перевага/Обмеження)
Можливість виявлення фазових переходів, таких як плавлення, склування	
Відсутність інформації про хімічний склад зразка	

Оцінка термічної стабільності та розкладання речовини	
Потреба у спеціалізованому обладнанні та складних умовах калібрування	
Вивчення сумісності компонентів у складі лікарської форми	
Неможливість оцінки низькотемпературних процесів без спеціальних модифікацій приладу	
Висока чутливість до змін маси та теплових ефектів	

Завдання 2. У препараті масою 1 г залишковий вміст метанолу не повинен перевищувати 3000 ppm (згідно з ICH Q3C). Яка максимальна кількість метанолу (у міліграмах) може бути в 1 г препарату? Якщо у зразку виявлено 2 мг метанолу, чи відповідає препарат нормативним вимогам?

Відповідь та її обґрунтування

Приклад завдань з еталоном відповіді:

Завдання 1. У процесі аналізу стабільності лікарської речовини за допомогою диференціальної сканувальної калориметрії (DSC) було встановлено, що для нагрівання речовини масою 3г і досягнення її плавлення потрібно 450Дж теплоти. Визначте питому теплоту плавлення цієї речовини. Скільки теплоти буде потрібно для нагрівання і плавлення речовини масою 6г?

Еталон відповіді

1. Обчислення питомої теплоти плавлення:

$$q = \frac{Q}{m}$$

де q – питома теплота плавлення, Q – кількість теплоти, m – маса зразка.

Підставляємо значення:

$$q = \frac{450 \text{ Дж}}{3 \text{ г}} = 150 \text{ Дж/г}$$

2. Обчислення теплоти для зразка масою 6 г:

$$Q = q \cdot m$$

де Q – кількість теплоти, q – питома теплота плавлення, m – маса зразка.

$$Q = 150 \text{ Дж/г} \cdot 6 \text{ г} = 900 \text{ Дж.}$$

Відповідь: для нагрівання і плавлення речовини масою 6 г потрібно 900 Дж.

Завдання 2. У лабораторії проведено DSC-аналіз трьох різних активних інгредієнтів. Результати:

- Речовина А: температура плавлення 120⁰С, температура розкладання 150⁰С.
- Речовина В: температура плавлення 140⁰С, температура розкладання 180⁰С.
- Речовина С: температура плавлення 160⁰С, температура розкладання 250⁰С.

Яку речовину ви б рекомендували для виробництва таблетованої форми за умов пресування при 130⁰С? Які речовини потребують додаткових стабілізаторів?

Еталон відповіді

Параметр	Речовина А	Речовина В	Речовина С
Температура плавлення	120 ⁰ С	140 ⁰ С	160 ⁰ С
Температура розкладання	150 ⁰ С	180 ⁰ С	250 ⁰ С
Умови зберігання	Зберігати при < 25 ⁰ С, контроль вологості	Зберігати при < 25 ⁰ С, уникати підвищеної вологості	Зберігати при кімнатній температурі
Умови виробництва	Уникати температур > 120 ⁰ , потребує стабілізації	Можливе пресування при 130 ⁰ С, уникати температур > 150 ⁰ С	Можливе використання при високих температурах до 200 ⁰ С

Речовина А:

- ✓ Має низьку термічну стабільність.

- ✓ Обмеження для виробництва через близькість температури плавлення до температури розкладання.
- ✓ Рекомендується стабілізація для уникнення деградації.

Речовина В:

- ✓ Стабільніша, ніж речовина А, але все ще має обмеження у виробничих умовах.
- ✓ Підходить для технологій із середнім температурним режимом.

Речовина С:

- ✓ Найбільш термічно стабільна.
- ✓ Підходить для виробництва при високих температурах.