

УДК 378.147:615.15:37.016:615.41.07
DOI 10.11603/me.2414-5998.2019.2.10340

Л. М. Мосула

ORCID 0000-0003-3339-0562
ResearcherID P-3349-2016
Scopus Author ID 33767861100

Л. С. Криськів

ORCID 0000-0001-5129-8167
ResearcherID V-7372-2017
Scopus Author ID 55933417600

Т. В. Кучер

ORCID 0000-0001-9879-5590
ResearcherID O-4168-2017

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

ДОСВІД ВПРОВАДЖЕННЯ НОВОЇ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ У СТВОРЕННІ ЛІКІВ» У ПРОЦЕСІ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ПРОВІЗОРІВ

L. M. Mosula, L. S. Kryskiw, T. V. Kucher

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

EXPERIENCE IN IMPLEMENTATION OF THE NEW EDUCATIONAL DISCIPLINE “PHYSICO-CHEMICAL ANALYSIS IN DRUG DEVELOPMENT” IN THE PROCESS OF TRAINING OF FUTURE PHARMACISTS

Анотація. Базовими завданнями вищої школи є підготовка фахівців, що володіють глибокими знаннями фундаментальних та прикладних дисциплін і вміють творчо застосовувати ці знання для вирішення різноманітних завдань. Нова дисципліна «Фізико-хімічний аналіз у створенні ліків» впроваджена в навчальний процес у 2018–2019 н. р. для студентів III курсу фармацевтичного факультету. Цей предмет формує у студентів цілісне уявлення про створення ліків та застосування сучасних інструментальних методів для їх аналізу. Розроблена дисципліна включає курс лекцій, методичні вказівки до практичних робіт і підготовки до лекцій та занять, які доступні в системі Moodle. Лекційний курс представлений у вигляді мультимедійних презентацій з п'яти тем та охоплює методологію створення інноваційних лікарських засобів і сучасні фізико-хімічні методи аналізу (хроматографічні, спектральні, магнітні, дифракційні та гібридні). Дисципліна включає сім практичних робіт, котрі розвивають навички користування спеціальною термінологією, інструментальним обладнанням та дозволяють застосовувати на практиці знання теоретичної бази фізико-хімічного аналізу. На практикумі студенти ознайомлюються з програмними ресурсами (PASS, Discovery Studio Visualizer та HyperChem), котрі застосовуються для молекулярного моделювання та комп'ютерного прогнозування ліків. Використання програм IR Tutor дозволяє здобути навички інтерпретації інфрачервоних спектрів органічних сполук, а MestRes – для обробки, аналізу та представлення спектрів ядерного магнітного резонансу. Завершення навчальної дисципліни передбачає написання підсумкової роботи, котра містить тестові та теоретичні питання і творче завдання. Самостійна робота студентів полягає в опрацюванні переліку питань, що не розглядалися на лекціях та не опрацьовувалися на практичних заняттях, шляхом особистого пошуку інформації.

Ключові слова: фармація; ліки; створення; аналіз; фізико-хімічні методи.

Abstract. The basic tasks of the higher school are the training of specialists with profound knowledge in fundamental and applied sciences and are capable to apply obtained knowledge to solve various problems creatively. The new discipline "Physico-chemical analysis in drug development" was introduced into the educational process in 2018–2019 for the third year students of the pharmaceutical faculty. This subject forms in students a holistic view of the drug development and the usage of modern instrumental methods for their analysis. The developed discipline includes a course of lectures, methodical instructions for practical work and preparation for lectures and classes which are located in the Moodle system. The lecture course is presented in the form of multimedia presentations on five topics and covers the methodology of innovative drug development and modern physico-chemical methods of analysis (chromatographic, spectral, magnetic, diffraction and hybrid). The discipline includes seven practical works, which develops the ability of special

© Л. М. Мосула, Л. С. Криськів, Т. В. Кучер

terminology using, instrumental equipment and allow mastering in practice the knowledge of the theoretical basis of physico-chemical analysis. Lab classes provides core skills in software like PASS, Discovery Studio Visualizer and HyperChem, which are used for molecular modeling and prediction of drug activity. Using IR Tutor application allows students to master interpretation of IR spectra of organic compounds and MestRes – for processing, analysis and representation of nuclear magnetic resonance spectra. Completion of the discipline involves writing a final work, which contains MCQ, theoretical questions and creative task. Students' self-study based on an elaboration the list of issues which were not reviewed within the lectures and were not discussed within the practical classes, by means of personal information search.

Key words: pharmacy; drug; design; analysis; physical and chemical methods.

Вступ. Відповідно до ухвалених Верховною Радою стратегічних пріоритетних напрямків інноваційної діяльності на 2011–2021 роки, п'ятий напрям передбачає впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування і фармацевтики. У цьому повідомленні розглянуто «філософію» наукових досліджень із конструювання та впровадження в медичну практику інноваційних конкурентоспроможних лікарських засобів (ЛЗ). Пріоритетним напрямом та програмним завданням є також формування системи підготовки фахівців відповідних спеціальностей, які набудуть навичок для успішної роботи у фармацевтичному секторі [1, 2].

Дисципліна «Створення ліків» викладається у багатьох навчальних закладах США, Великої Британії та Європи [5–7]. Зокрема, дисципліна «Drug Design and Discovery» викладається у фармацевтичному коледжі при Університеті Південної Каліфорнії, Лос-Анджелес. В Університеті Монтани є курс «Pharmaceutical Sciences and Drug Design». Курси «Modern Drug Discovery» та «Drug design» забезпечують студентам вивчення основ створення лікарських засобів і розуміння взаємозв'язку між хімічною структурою молекул та їх фармакологічною активністю. В Університеті Вашингтона для студентів доступні дві програми у сфері розробки та дизайну ліків. Вони охоплюють 15-місячний термін навчання з курсів молекулярної біотехнології, розробки та дизайну ліків, а також системної біології та біоінформатики. Можливість одержання магістра наук у галузі створення та розвитку ліків є однією з 140 онлайн-програм у Drexel University. Наявні 26 курсів спеціалізації в рамках програми створення ліків, що включають вчення про біомаркери, комп'ютерний дизайн ліків. В Единбурзькому університеті викладається курс «Drug design and biomedical science». Навчання ґрунтується на новітніх технологіях та академічних дослідженнях і їх застосовуванні у процесі розробки ліків, виявленні мішеней ЛЗ та розробці ефективних препаратів.

Слід відмітити, що сучасна наука в галузі «Фармація» характеризується багатьма змінами: розши-

рюється арсенал методів аналізу, розробляються засоби локального та безперервного аналізу. При цьому широко використовуються новітнє обладнання, програмне забезпечення та комп'ютеризація. Основою нових досягнень, безсумнівно, є накопичені знання, досвід і теоретичні напрацювання багатьох спеціалістів [3, 12].

Мета дослідження – представити досвід впровадження нової навчальної дисципліни «Фізико-хімічний аналіз у створенні ліків» для студентів 3 курсу фармацевтичного факультету Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація», денної форми навчання).

Методи дослідження. Загальні методи: аналіз, синтез, моделювання.

Методи емпіричного дослідження: спостереження, порівняння, моніторинг. Курси та дисципліни, що викладаються за кордоном, акцентують увагу на конструюванні та комп'ютерному дизайні ліків. У порівнянні з ними дисципліна «Фізико-хімічний аналіз у створенні ліків» поєднує основні аспекти створення та розробки ліків і важливі фізико-хімічні методи їх аналізу.

Теоретичні методи педагогічного дослідження: вивчення наукової літератури.

Інструментальні методи дослідження: спектральні, хроматографічні та рентгеноструктурного аналізу.

Результати дослідження. Дисципліна «Фізико-хімічний аналіз у створенні ліків» (ФХАСЛ) належить до циклу дисциплін професійно-орієнтованої підготовки фахівців за напрямом «Фармація, промислова фармація». Дана навчальна дисципліна вивчається студентами на 3 курсі у V семестрі.

Дисципліна «ФХАСЛ» формує у студентів цілісне уявлення про створення ліків, фізичні та фізико-хімічні методи, за якими проводиться аналіз субстанцій лікарських речовин (ЛР); теоретичні засади та практичне застосування фармакопейних методів аналізу. Дана дисципліна закладає студентам фундамент для подальшого засвоєння знань із профільних дисциплін (фармацевтичної хімії, стандартизації лікарських засобів, токсикологічної хімії). ФХАСЛ є курсом за вибором і згідно з

робочою програмою передбачає аудиторне прослуховування лекцій, практичні заняття та самостійну роботу студентів. Для забезпечення студентів методичною літературою розроблено курс лекцій, методичні вказівки до виконання практичних робіт та підготовки до практичних занять, які представлені в системі Moodle на сайті університету [4].

Лекційний курс представлений у вигляді мультимедійних презентацій із п'яти тем, що розміщені на сайті університету. На першій лекції студенти знайомляться з історією розвитку підходів до створення нових лікарських засобів, успіхами і досягненнями фармацевтичної та медичної хімії в теперішній час. Розглядаються передумови впровадження інноваційних та комп'ютерних технологій у фармації, а також такі інноваційні технології, як віртуальний скринінг, комбінаторна хімія, тотальний високоефективний скринінг та молекулярне моделювання. На другій лекції, опираючись на базу знань студентів з основ хроматографії, детально розглядається високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) та її роль у створенні та аналізі ЛЗ. Третя лекція присвячена спектрофотометрії в ультрафіолетовій (УФ) і видимій областях спектра, а також спектроскопії ядерного магнітного резонансу (ЯМР). Спираючись на здобуті раніше знання з аналітичної хімії, обговорюється молекулярно-абсорбційний аналіз біологічно активних сполук в УФ- та видимій ділянках спектра. Студенти освоюють основи радіоспектроскопії, а також значення ЯМР (^1H та ^{13}C) спектроскопії при створенні ліків. Четверта лекція презентує особливості інфрачервоної спектроскопії (ІЧ). Розглядаються ІЧ-спектри поглинання органічних сполук, їх реєстрація та інтерпретація при створенні ліків. Значна увага приділяється спектроскопії в ближній інфрачервоній області. Заключна п'ята лекція присвячена новітнім методам встановлення структури органічних сполук: хромато-мас-спектрометрії та рентгеноструктурному аналізу. Ці методи для студентів нові, тому детально розглядаються основи методу, методики проведення аналізу та їх значення при створенні нових ЛЗ.

У системі професійної підготовки студентів 7 практичних занять, що займають 75 % аудиторного навантаження. Структура заняття включає вхідний контроль у вигляді комплексу тестових завдань, обговорення теоретичного матеріалу, виконання власне практичної роботи, вирішення ситуаційних завдань та розрахункових задач, а також вихідний контроль, представлений переліком теоретичних

питань та завдань. Тематика практичних робіт охоплює важливі інструментальні методи аналізу: хроматографічні (ТШХ, ВЕРХ, ГРХ), спектрофотометричні (в УФ, видимому та ІЧ-діапазоні), магнітні (ЯМР), дифракційні (рентгеноструктурний аналіз) та гібридні (хромато-мас-спектрометрія).

На першому занятті студенти знайомляться з основними шляхами та методологією створення інноваційних ЛЗ. Вивчення методів синтезу ЛЗ розширює світогляд студентів у даній галузі та сприяє запам'ятовуванню структурних формул шляхом конструювання молекул. Практикум максимально наближено до питань створення ЛЗ та закладає основні навички роботи в спеціалізованому програмному забезпеченні.

Функцію моделюючих програм виконують такі програмні продукти, як PASS C&T, Discovery Studio Visualizer та HyperChem [11]. Робота у програмі PASS C&T дозволяє студентам самостійно аналізувати залежності «структура – активність» модельних структур на основі навчальної вибірки. Програмну оболонку Discovery Studio Visualizer застосовували для дизайну лігандів, моделювання фармакофорів, візуалізації та інтерактивного 3D моделювання перспективних БАР [8]. У ході семінарського заняття зі студентами обговорюються особливості програми HyperChem, призначеної для завдань молекулярного моделювання. Цей комплексний програмний продукт має розвинені засоби візуалізації, які можуть використовуватися як при підготовці вхідної інформації (структури молекули), так і при аналізі результатів – розрахунку ІЧ- та УФ-спектрів.

Наступні два заняття присвячені хроматографічним методам аналізу. Розглядаючи теоретичний матеріал, що стосується високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), газорідинної хроматографії (ГРХ) та тонкошарової хроматографії (ТШХ), студенти здобувають необхідні знання, а розв'язуючи ситуаційні задачі – практичні навички. Визначення, розділення та очищення сумішей проводиться методом ТШХ.

У ході практичних занять з ІЧ-спектроскопії студенти набувають теоретичних знань та практичних навичок інтерпретації ІЧ-спектрів, використовуючи таблиці характеристичних частот. Студенти опановують програмні ресурси, зокрема програму IR Tutor з анімаційними ефектами, що дозволяють зрозуміти суть фізико-хімічних явищ в ІЧ-спектроскопії. У цій програмі використовуються як 2D, так і 3D моделювання об'єктів. Працюючи

у IR Tutor, студенти самостійно досліджують характеристики ІЧ-спектрів 12 органічних сполук за енергією, хвильовим числом та довжиною хвилі [9].

Спектроскопія ЯМР дозволяє вивчати молекулярну будову речовин, динамічні процеси в зразках, визначати константи швидкості хімічних реакцій, величину енергетичних бар'єрів внутрішньо-молекулярного обертання. В ході практичних робіт студенти ознайомлюються з ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопією та її застосуванням при створенні ЛЗ. Застосовуючи програму MestRes, студенти набувають навичок з обробки, аналізу та представлення спектрів ЯМР [10].

Наступним у процесі вивчення ФХАСЛ є ознайомлення з новітніми методами дослідження структури сполук – хромато-мас-спектрометрією і рентгеноструктурним аналізом та їх застосуванням при створенні ЛЗ. У ході практичних занять студенти набувають навичок інтерпретації мас-, хромато-мас-спектрів. Завершується вивчення дисципліни ФХАСЛ підсумковим заняттям, яке включає творче завдання і написання підсумкової роботи, котра містить тестові та теоретичні питання.

Робочою програмою з дисципліни передбачено самостійну роботу студентів, що також сприяє підготовці до заліку. Головне завдання самостійної роботи студентів – це опанування актуальних наукових знань в області ФХАСЛ, що не увійшли в перелік питань лекцій та практичних занять, шляхом особистого пошуку інформації, формування активного інтересу до творчого підходу у навчальній роботі.

Висновки та перспективи подальших досліджень. 1. Проаналізовано досвід викладання дисциплін «Створення ліків», «Фармацевтична наука та створення ліків», «Створення ліків та біомедична

наука» та «Сучасна розробка ліків» у навчальних закладах за кордоном.

2. Представлено досвід викладання дисципліни «Фізико-хімічний аналіз у створенні ліків» студентам 3 курсу фармацевтичного факультету. Показано, що набуті знання та навички відіграють важливу роль у формуванні критичного мислення, вміння приймати оптимальні рішення на основі фактичних даних.

3. Практичні роботи дисципліни «Фізико-хімічний аналіз у створенні ліків» наближено до питань створення ЛЗ та закладають основні навички роботи як у спеціалізованому програмному забезпеченні, так і з інструментальним обладнанням. Набуті фундаментальні знання та практичні навички дозволять майбутнім провізорам ефективно їх застосовувати при впровадженні новітніх методів аналізу на сучасних виробництвах та у науково-дослідних лабораторіях.

4. Інтерактивне проведення занять є сучасним та ефективним способом надання навчального матеріалу студентам і буде впроваджено при викладанні даної дисципліни.

5. Якість засвоєння знань студентами дисципліни «Фізико-хімічний аналіз у створенні ліків» залежить не лише від рівня науково-теоретичних знань викладача у сфері фізичних методів аналізу, аналітичної, органічної та фармацевтичної хімії, його обізнаності в сучасних досягненнях, наукових відкриттях фармацевтичної галузі, але й від високого рівня мотивації до самоосвіти студента.

6. У сучасних умовах вища школа без забезпечення модерним інструментальним обладнанням та програмними ресурсами не в змозі виконати свою місію підготовки висококваліфікованих фармацевтичних спеціалістів.

Список літератури

1. Деякі питання визначення середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності загальнодержавного рівня на 2017–2021 роки [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.kmu.gov.ua/ua/pras/249657691>.

2. Закон України «Про освіту» // Відомості Верховної Ради (ВВР). – 2017. – № 38–39. – Ст. 380.

3. Кривошей О. В. Сучасні методи викладання фармацевтичної хімії / О. В. Кривошей // Медична освіта. – 2016. – № 3. – С. 67–70.

4. Курс «Фізико-хімічний аналіз у створенні ліків» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://moodle.tdmu.edu.ua/>.

5. Курс «Drug design» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://successfulstudent.org/best-drug-design-colleges/>.

6. Курс «Drug design and medical science» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.napier.ac.uk/courses/msc-drug-design-and-biomedical-science-postgraduate-fulltime>.

7. Курс «Modern drug design» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://studiegids.leidenuniv.nl/en/studies/show/5417/modern_drug_discovery.

8. Програма Discovery Studio [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.3dsbiovia.com/products/>

collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization-download.php.

9. Програма IR TUTOR [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.columbia.edu/itc/chemistry/chem-c1403/ir_tutor/IRTUTOR.htm.

10. Програма MestRes [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://mestrelab.com/downloads/freeware/MestReS.zip>.

References

1. *Deiaki pytannia vyznachennia serednostrokovykh priorytetnykh napriamiv innovatsiinoi diialnosti zahalnodержavnoho rivnia na 2017-2021 roky [Some issues of definition of medium-term priority directions of innovation activity of the national level for 2017-2021]*. Retrieved from: <https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/249657691> [in Ukrainian].

2. (2017). Zakon Ukrainy “Pro osvitu” [Law of Ukraine “On Education”]. *Vidomosti Verkhovnoi Rady – Bulletin of the Supreme Soviet*, 380, 38-39 [in Ukrainian].

3. Kryvoshei, O.V. (2016). Suchasni metody vykladannia farmatsevtichnoi khimii [Modern methods of pharmaceutical chemistry teaching]. *Medychna osvita – Medical Education*, 3, 67-70 [in Ukrainian].

4. Kurs “Fizyko-khimichniy analiz u stvorenni likiv” [Course “Physico-chemical analysis in drug development”]. Retrieved from: <https://moodle.tdmu.edu.ua> [in Ukrainian].

5. Kurs “Drug design” [Course “Drug design”]. Retrieved from: <https://successfulstudent.org/best-drug-design-colleges> [in Ukrainian].

6. Kurs “Drug design and medical science” [Course “Drug design and medical science”]. Retrieved from: <https://www.napier.ac.uk/courses/msc-drug-design-and-biomedical-science-postgraduate-fulltime> [in Ukrainian].

11. Програма PASS [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.way2drug.com/PASSOnline/downloads.php>.

12. Сліпчук В. Л. Підготовка фахівців фармацевтичної галузі в Україні в умовах євроінтеграції / В. Л. Сліпчук // Неперервна професійна освіта: теорія і практика. – 2014. – № 3–4. – С. 63–68.

7. Kurs “Modern drug design” [Course “Modern drug design”]. Retrieved from: https://studiegids.leidenuniv.nl/en/studies/show/5417/modern_drug_discovery [in Ukrainian].

8. Prohrama Discovery Studio [Discovery Studio Program]. Retrieved from: <http://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization-download.php> [in Ukrainian].

9. Prohrama IR TUTOR [IR TUTOR Program]. Retrieved from: http://www.columbia.edu/itc/chemistry/chem-c1403/ir_tutor/IRTUTOR.htm. [in Ukrainian].

10. Prohrama MestReS [MestReS Program]. Retrieved from: <https://mestrelab.com/downloads/freeware/MestReS.zip> [in Ukrainian].

11. Prohrama PASS [PASS Program]. Retrieved from: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/downloads.php> [in Ukrainian].

12. Slipchuk, V.L. (2014). Pidhotovka fakhivtsiv farmatsevtichnoi haluzi v Ukraini v umovakh yevrointehratsii [Training of specialists in the pharmaceutical industry in Ukraine in the context of European integration]. *Neperervna profesiina osvita: teoriia i praktyka – Continuous Professional Education: Theory and Practice*, 3-4, 63-68 [in Ukrainian].

Отримано 01.03.19
Рекомендовано 12.03.19

Електронна адреса для листування: mosula@tdmu.edu.ua