

РЕАЛІЗАЦІЯ ПРОБЛЕМНОГО ПІДХОДУ У НАВЧАННІ АНАЛІТИЧНІЙ ХІМІЇ МАЙБУТНІХ ФАХІВЦІВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

Деркач Т.М.

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

Вступ. Сучасний етап розвитку фармацевтичної галузі сприяє впровадженню дослідницького підходу у підготовку висококваліфікованих спеціалістів. Фармацевтична промисловість потребує кадрів, які володіють глибокими знаннями фундаментальних наук, новітніми підходами до менеджменту якості лікарських засобів, фармацевтичної розробки, промислової технології лікарських препаратів, знають правила та норми належних виробничих практик (GMP).

Дослідницький підхід в організації навчання використовують для того, щоби студенти були готовими працювати в умовах швидких змін фармацевтичного виробництва. Майбутні фахівці повинні розуміти, що іноді належна аналітична процедура для певного препарату може бути недоступною в літературі, оскільки він є новим. Активні форми, інгредієнти та допоміжні речовини можуть використовуватися в комбінації з іншими, що призводить до ускладнення методик їх аналізу тощо.

Наприклад, в даний час суттєво змінюється підхід до організації контролю домішок в активних формах, інгредієнтах та допоміжних речовинах, а саме – до встановлення граничних норм вмісту домішок. Раніше нормування здійснювалося на підставі вимог до ступеня чистоти речовин. Новим підходом передбачено встановлення відповідності визначеної кількості домішок значенням доз речовин, нормованим для вживання людиною як максимальні добові [2, 3].

Виробники, а також постачальники лікарських засобів і допоміжних речовин зі зрозумілих причин стурбовані впливом нових стандартів та керівних принципів, що стосуються вимог, які пред'являються до елементних домішок в їх продуктах. Існує побоювання, що виробники фармацевтичних препаратів тепер можуть запросити масштабну кількісну оцінку всіх елементарних домішок в компонентах лікарських продуктів, щоб продемонструвати, що препарати відповідають новим стандартам.

Такі зміни вимагають нових умінь від майбутніх фахівців – технологів фармацевтичних виробництв, що не може не впливати на зміст, форми та методи їх базової підготовки.

Метою даної роботи є опис досвіду використання дослідницького підходу в навчанні майбутніх фахівців для фармацевтичної галузі дисципліні «Аналітична хімія» на факультеті хімічних та біофармацевтичних технологій Київського національного університету технологій та дизайну.

Виклад основних результатів. Під час опанування основ дисципліни «Аналітична хімія» (модуль «Фізико-хімічні методи аналізу») студенти спочатку оволодівають основними прийомами та навичками практичної роботи за різними методами (оптичними, електрохімічними, хроматографічними)

в лабораторії. Вони вчаться використовувати спеціальне обладнання, користуватися методиками Державної Фармакопеї України (ДФУ), інструктивними рекомендаціями та довідниковими даними. Здійснюють лабораторні експерименти з хімічними системами в твердій, газовій фазах та розчинах з метою визначення необхідних фізико-хімічних даних для встановлення якісного та кількісного складу, а також ступеня чистоти речовин.

Далі майбутні фахівці виконують дослідницьке завдання, що передбачає декілька етапів. А саме, їм необхідно: проаналізувати зміст типової задачі діяльності; відповідно до поставленого завдання вибрати найбільш раціональний інструментальний метод; самостійно підібрати/розробити та належним чином оформити методику визначення вмісту домішок в активних формах, інгредієнтах та допоміжних речовинах.

Основні критерії, за якими студенти порівнюють фізико-хімічні методи дослідження такі: межа визначення; чутливість; селективність; час на аналіз; можливість визначення одночасно декількох компонентів, а також здійснення як якісного, так і кількісного аналізу; агрегатний стан проби; складність/тривалість пробопідготовки зразків; можливі матричні ефекти; складність та коштовність апаратури; необхідність та наявність стандартних зразків; ступінь автоматизації обробки результатів. Приклад відповідного завдання наведено нижче.

Приклад завдання: а) Необхідно обґрунтувати вибір фізико-хімічних методів, які доцільно використати для визначення вмісту домішок елементів у травах (ромашка, м'ята перцева, меліса лікарська, шавлія лікарська, кропива дводомна, липа звичайна і звіробій чашовидний).

Елемент для визначення обрати один з таких: Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Li, Sb, Mo, Cu, Sn, Cr.

б) Використовуючи наданий довідниковий матеріал визначити, якою буде кількість елементів-домішок, яку людина отримує, вживаючи настої трави в лікувальних цілях? Порівняти цю кількість з допустимою дозою вживання певного елемента на день. Прийняти, що в лікувальних цілях людина вживає 200 мл настою, приготованого з 15 г подрібненої трави у 600 мл води після 30-ти хв. кип'ятіння, тричі на день.

Приклади методичних та довідникових матеріалів для вирішення поставленого завдання із визначення вмісту Cu для однієї з трьох видів трави наведено нижче та у табл. 1–2. Представлено характеристики для емісійно-спектрального аналізу з індуктивно-зв'язаною плазмою (ІСП-ЕС). На практиці студенти отримують від викладача та знаходять самостійно характеристики для десяти сучасних, широко визнаних у фармакопеях розвинутих країн методів.

Аналітичні умови для визначення Cu шляхом використання методу ІСП-ЕС такі:

- інтервал концентрацій 0,016–2 мкг/мл;
- чутливість методу 80,5 імп·мл/нг;
- межа визначення 0,05 мкг/г;
- відтворюваність 0,02 мкг/г.

Загальний вміст Cu (мкг/г сухої маси) у листі лікарської трави польського

виробництва [5]:

- звіробій $-1,61 \pm 0,02$ (виробник А), $1,61 \pm 0,01$ (виробник Б);
- меліса – $1,57 \pm 0,02$ (виробник А), $1,42 \pm 0,02$ (виробник Б);
- ромашка – $1,38 \pm 0,01$ (виробник А), $1,55 \pm 0,02$ (виробник Б).

Загальний вміст Cu (мкг/г сухої маси) у листі лікарської трави польського виробництва після її кип'ятіння у воді протягом 30 хв [5]:

- звіробій $-0,965 \pm 0,012$ (виробник А), $1,01 \pm 0,01$ (виробник Б);
- меліса – $0,336 \pm 0,012$ (виробник А), $0,748 \pm 0,017$ (виробник Б);
- ромашка – $0,854 \pm 0,020$ (виробник А), $0,555 \pm 0,012$ (виробник Б).

Студенти вчаться керуватися в роботі нормативними документами. Порівняння співвідношення допустимої дози вживання елементу на день людиною та визначених кількостей домішок в активних формах, інгредієнтах та допоміжних речовинах вони здійснюють на підставі ІСН Гармонізованої тристоронньої директиви домішок в нових лікарських формах Q3В (R2) [1].

Для розрахунків використовують дані, наведені в табл. 1 та 2.

Таблиця 1

Порогові значення вмісту домішок елементів у нових лікарських засобах

Максимальна добова доза	Межа
Порогове значення, вище якого треба інформувати про наявність домішки	
≤ 1 г	0,1 %
> 1 г	0,05 %
Порогове значення, вище якого домішка винна бути ідентифікованою (вказано її кількісний вміст)	
< 1 мг	1,0 % або 5 мкг (застосовується нижча величина)
1 мг – 10 мг	0,5 % або 20 мкг (застосовується нижча величина)
> 10 мг – 2 г	0,2 % або 2 мг (застосовується нижча величина)
> 2 г	0,1 %
Порогове значення, вище якого домішка винна бути кваліфікована (оцінена її біологічна безпека)	
< 10 мг	1,0 % або 50 мкг
10 мг – 100 мг	0,5 % або 200 мкг
> 100 мг – 2 г	0,2 % або 3 мг
> 2 г	0,15 %

Таблиця 2

Граничні концентрації домішок елементів у лікарських препаратах, лікарських речовинах та наповнювачах (на прикладі Cu)

Елемент	Клас	Оральна, мкг/г	Парентерально, мкг/г	Інгаляція мкг/г
Норма діє, якщо елемент міститься у лікарській формі, що вживається людиною у кількості не більш ніж 10 г/добу				
Cu	3	300	30	3
Норма діє, якщо елемент міститься у лікарській формі, що вживається людиною у кількості більш ніж 10 г/добу				
Cu	3	мкг/добу	мкг/добу	мкг/добу
		3000	300	30

Допустиму концентрацію вживання елементу на добу розраховують за формулою [1]:

$$\text{Допустима концентрація, мкг/г} = \frac{\text{максимальна добова доза, мкг/г}}{\text{добова кількість готової лікарської форми, г/добу}}$$

Висновки. Практика показує, що використання дослідницького підходу в організації навчання «Аналітичній хімії» поступово формує у майбутніх фахівців здатність вирішувати проблеми в нових і нестандартних професійних ситуаціях з урахуванням стану і розвитку медицини та фармації, що є важливою фаховою компетентністю. Вони вчаться самостійно обирати відповідні поставленим задачам методи контролю активних форм, інгредієнтів та допоміжних речовин, організовувати та здійснювати контроль якості готових лікарських засобів згідно вимог ДФУ та GMP. Ознайомлюються з підходами до розробки методик контролю якості активних форм, інгредієнтів та допоміжних речовин, лікарської рослинної сировини з використанням фізичних, фізико-хімічних та хімічних методів аналізу.

Список літератури

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

2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.9: 2014 «Лікарські засоби. Домішки в нових лікарських речовинах та нових лікарських препаратах». – К.: МОЗ України. – 2014. – 27 с.

3. ICH Harmonised Guideline: Guideline for Elemental Impurities Q3B. Current Step 4 version, 16 December 2014.– [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.

4. Gang Li. Elemental impurities in pharmaceutical excipients / D. Schoneker, K. L. Ulman, J. J. Sturm, L. M. Thackery, J. F. Kauffman // Journal Of Pharmaceutical Sciences. – 2015. – V. 104. – P. 4197–4206.

5. Pytlakowska K. Multi-element analysis of mineral and trace elements in medicinal herbs and their infusion / A. Kita, P. Janoska, M. Połowniak, V. Kozik // Food Chemistry. – 2012. – V. 135. – P. 494–501.