ПЕДАГОГІЧНА АКАДЕМІЯ:
НАУКОВІ ЗАПИСКИ

ПРОФЕСІЙНА ОСВІТА

УДК 615.21

DOI https://doi.org/**10.5281/zenodo.15127357**

Університетська наука: метод Case study при виконанні експериментальних робіт з дисципліни «Токсикологічна та судова хімія»

Ніженковська Ірина Володимирівна

докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна, iryna.nizhenkovska@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-5065-3147

Вельчинська Олена Василівна

докторка фармацевтичних наук, професор, професорка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна, elena_wwu@ukr.net. https://orcid.org/0000-0001-7023-8493

Прийнято: 19.03.2025 | Опубліковано: 29.03.2025

Анотація. ***Мета статі –*** *висвітлення актуальності впровадження методу Case study та осучаснення навчально-методичного комплексу з дисципліни «Токсикологічна та судова хімія» для ефективного виконання експериментальних робіт здобувачами вищої освіти у закладах вищої освіти України відповідно до освітньої програми (ОП) «Фармація» другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності Т8 «Фармація». Важливим*

завданням є акцентування уваги щодо імплементації методу Case study у планування та виконання наукових експериментальних досліджень з хроматографічного дослідження субстанцій лікарських речовин, які потребують особливих підходів до аналізу якості з урахуванням присутності у їх складі супровідних речовин та неприпустимих домішок. Вивчення хімічних дисциплін в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця відкриває перед студентами можливість ознайомлення із передовими науковими відкриттями, перспективу участі у виконанні експериментальних досліджень в лабораторіях контролю якості лікарських засобів, де майбутні магістри фармації виконують науково-дослідницькі роботи. Актуальним залишається впровадження моделі навчання Case study у виконання студентами експериментальних робіт з використанням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), що надає можливість напрацювання комплексних підходів у викладанні особливостей аналізу певних класів лікарських засобів.

Методи: *Case study, аналітичний, хроматографічний (ВЕРХ), систематичний і логічний.*

Результати. *Основними етапами навчально-наукової експериментальної роботи за вимогами Case study є визначення мети дослідження, мотивація необхідності виконання дослідження, мотивований вибір зразків для дослідження (цілеспрямований, випадковий, важливий для дослідження), консультація з науковим керівником та експертами, складання плану дослідження з встановленням deadline, визначення 5-6 ключових сильних та слабких сторін дослідження (SWOT-аналіз) для передбачення потенційних загроз для експерименту, окреслення альтернативних рішень, заміна нераціональних підходів для досягнення мети дослідження. В хроматографічному аналізі важливу роль відіграє велика кількість об'єктів та їх досліджень для високого очікуваного приросту інформації та результатів.*

Запропоновано дизайн одно- та багаторазових досліджень і дизайн виявлення «аномалій» шляхом проведення паралельних та послідовних досліджень із порівнянням результатів альтернативного фармакопейному методу (рідинна хроматографія, РХ) з результатами високотехнологічного методу ВЕРХ для вивчення випробовуваної субстанції натрію метамізолу. Апробовано на практиці метод ВЕРХ з вищою ідентифікаційною здатностю у порівнянні з методом РХ.

***Висновки**. За допомогою методу Case study побудовано алгоритм виконання хроматографічних досліджень методом ВЕРХ випробовуваних зразків субстанції натрію метамізолу з використанням дизайну одно- та багаторазових досліджень та виявлення «аномалій» при проведенні паралельних/послідовних досліджень. Високий очікуваний приріст інформації та результатів був забезпечений вибором великої кількості об'єктів – зразків субстанції натрію метамізолу (від 5 зразків із різних партій і при 5-ти заколах, всього 25 результатів). Адаптовано умови хроматографування та методики дослідження методом ВЕРХ для оцінки чистоти, ідентифікації і кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) натрію метамізолу та супровідних речовин. Виявлено, що випробовувані зразки субстанції натрію метамізолу містять натрію формальдегід сульфоксилат дигідрату (ронгаліт) – токсичну неприпустиму домішку та «аномалію», яка є об'єктом подальших хіміко-токсикологічних досліджень.*

***Ключові слова:** ВЕРХ, фармацевтичний аналіз, хіміко-токсикологічний аналіз, ронгаліт.*

ПЕДАГОГІЧНА АКАДЕМІЯ:
НАУКОВІ ЗАПИСКИ

University science: Case study method when performing experimental work in the discipline "Toxicological and Forensic Chemistry"

Nizhenkovska Iryna Volodimirivna

Doctor of Medicine**,** Professor, Head at the Medicinal Chemistry and Toxicology Department, Bogomolets National Medical University, Shevchenko Blvd., 13, Kyiv, 01601, Ukraine, iryna.nizhenkovska@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5065-3147

Welchinska Olena Vasylivna

doctor of pharmacy, professor, professor of the Department of medicinal chemistry and toxicology, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko Boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine, elena_wwu@ukr.net.,https://orcid.org/0000-0001-7023-8493

Abstract. The purpose *of the article is to highlight the relevance of implementing the Case study method and modernizing the educational and methodological complex in the discipline "Toxicological and Forensic Chemistry" in order to effectively perform experimental work by higher education students in higher education institutions of the pharmaceutical profile of Ukraine according to the educational and professional program (EPP) "Pharmacy" of the second (master's) level of higher education in specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy". An important task is to focus attention on the implementation of the Case study method in planning and conducting scientific experimental studies on the chromatographic analysis of medicinal substances, which require special approaches to quality analysis, taking into account the presence of accompanying substances and unacceptable impurities in their*

composition. Studying natural sciences at Bogomolets National Medical University opens up for students the opportunity to become familiar with advanced scientific discoveries, the prospect of participating in experimental research in drug quality control laboratories, where future masters of pharmacy perform scientific experimental work. The implementation of the Case Study learning model in the performance of scientific experimental work by students using high-performance liquid chromatography (HPLC) remains relevant, which gives us the opportunity to develop comprehensive approaches to the analysis of certain classes of drugs, taking into account special approaches to their analysis.

***Methods**: Case study, analytical, chromatographic (HPLC), systematic and logical.*

***Results.** The main stages of scientific experimental work according to the requirements of the Case study are determining the purpose of the study, motivating the need to conduct the study, motivated selection of samples for the study (targeted, random, important for the study), consultation with the scientific supervisor and experts, drawing up a research plan with a deadline, determining 5-6 key strengths and weaknesses of the study (SWOT analysis) to predict potential threats to the experiment, outline alternative solutions, replace irrational approaches to achieve the research goal. In chromatographic analysis, a large number of objects and their studies play an important role for a high expected increase in information and results. The design of single and multiple studies and the design of detecting "anomalies" by conducting parallel and sequential studies with a comparison of the results of an alternative pharmacopoeial method (liquid chromatography, LC) with a high-tech HPLC method for studying the test substance metamizole sodium are proposed. The HPLC method was tested in practice and was found to provide higher identification ability compared to the LC method.*

Conclusions. *Using the Case study method, an algorithm for performing chromatographic studies by HPLC of test samples of the metamizole sodium substance was constructed using the design of single and multiple studies and the detection of "anomalies" when conducting parallel/sequential studies. The high expected increase in information and results ensured the selection of a large number of objects – samples of the substance metamizole sodium (from 5 samples from different batches and with 5 punctures, a total of 25 results). Chromatography conditions and HPLC research methods were adapted to assess the purity, identification, and quantification of the active pharmaceutical ingredient (API) metamizole sodium and accompanying substances. It was found that the tested samples of the metamizole sodium substance contain sodium formaldehyde sulfoxylate dihydrate (rongalite) - a toxic unacceptable impurity and an "anomaly", which is the subject of further chemical and toxicological research.*

Keywords: *HPLC, pharmaceutical analysis, chemical-toxicological analysis, rongalite.*

Вступ. Серед природничих дисциплін, які вивчають на фармацевтичному факультеті Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, важливе місце посідає дисципліна «Токсикологічна та судова хімія». Перед студентами відкривається можливість ознайомлення із передовими науковими відкриттями у сфері розробки нових методів вивчення токсичних речовин у складі субстанцій різного хімічного походження, в тому числі й, у складі субстанцій лікарських речовин. Студенти отримують перспективу безпосередньої участі у виконанні експериментальних досліджень в лабораторіях контролю якості лікарських засобів, виконувати наукові кваліфікаційні роботи. Метод Case study використовується для дослідження проблеми, яка розглядається в конкретному контексті, обговорення того, як

результати співвідносяться із теорією [1, p. 2; 2, p. 205-210; 3, p. 6-10]. Case study, описові та проблемні кейси активно використовується при виконанні експериментальних хроматографічних досліджень субстанцій лікарських речовин. Розробляються рішення проблем аналізу якості субстанцій та рекомендації для проведення подальших досліджень. Для кожного конкретного фармацевтичного об'єкту напрацьовують комплексні підходи у аналізі біологічно активних речовин (БАР) певних хімічних класів, оскільки часто спостерігаються схожі тенденції у досягненні хроматографічного розділення, можливості утворення продуктів хімічної або термічної деградації, виявленні супровідних та споріднених речовин. Тому, впровадження моделі Case study у виконання студентами наукових експериментальних робіт з використанням методу ВЕРХ залишається актуальним і сучасним. Це надає нам можливість напрацювання комплексних підходів у аналізі певних класів лікарських засобів та їх субстанцій з урахуванням особливостей їх аналізу. Навчальна дисципліна «Токсикологічна та судова хімія» викладається для здобувачів вищої фармацевтичної освіти України відповідно до освітньої програми (ОП) «Фармація» другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності Т8 «Фармація». Студенти вивчають класи високотоксичних та отруйних речовин, методи їх ізолювання із досліджуваних об'єктів, методи якісного виявлення і кількісного визначення отрут. Важливим аспектом навчання є ознайомлення студентів із використанням сучасних ефективних інструментальних методів аналізу високотоксичних і отруйних речовин та надання можливості використовувати ці методи під час виконання експериментів в лабораторії. При цьому відбувається осучаснення навчально-методичного комплексу дисципліни «Токсикологічна та судова хімія», засвоєння нових методик дослідження та отримання принципово нових практичних навичок. Крім того, експериментальні роботи студенти виконують з

використанням комбінації методів фармацевтичного аналізу і хіміко-токсикологічного аналізу, оскільки досліджують субстанції лікарських речовин та здійснюють пошук «аномалій» - неприпустимих токсичних домішок у їхньому складі. Планування, етапи виконання, аналіз результатів хроматографічних досліджень виконують за допомогою методу Case study.

Огляд літератури. Метод Case study є різновидом проблемно-орієнтованого навчання. За допомогою цього методу моделюють експеримент, пропонують нестандартні підходи до вирішення експериментальної задачі та шляхи вирішення проблеми конкретного дослідження. Case study – це не тільки детальний аналіз явища або процесу, але більш широкий підхід до вивчення об'єкту дослідження [4, p. 2; 5, p. 205-210; 6, c.191-194; 7, c.77-80], який має стандартизовану структуру, використовує структуровані та систематичні методології дослідження. Case study застосовують для одного спостереження (N=1) і для декількох спостережень (N>1). Висновки, які формулюють в результаті проведення конкретного аналізу не використовують для узагальнення через специфіку кожного конкретного дослідження. Висновки можуть бути пов'язані з більш значною сукупністю чи обсягом проведених експериментів. Виконують різні типи дослідження: ілюстративне або дослідницьке прикладне, сукупне прикладне, описове прикладне, інструментальне прикладне тощо (рис.1) [8, p. 288-289; 9, p. 24-50; 10, p. 740-743].

Case study як форма якісного дослідження допомагає інформувати професіоналів та приймати рішення на основі отриманих доказів. Цей метод почали використовувати при проведенні наукових досліджень у галузі охорони здоров'я, для розробки теорій та програм через його гнучкість і точність. Якісне прикладне дослідження методу Case study — це полегшення вивчення певних процесів або об'єктів з використанням різноманітних джерел даних.

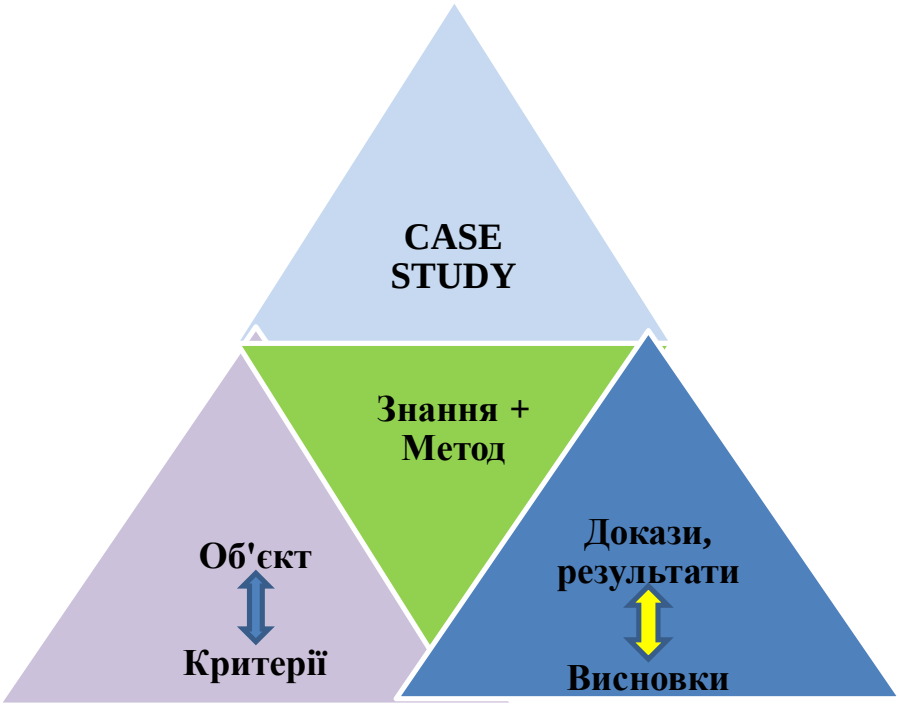

Рисунок 1

Компоненти Case study. Джерело: Автори.

Вибір об’єкту дослідження виконується репрезентативною вибіркою згідно із теоретичними завданнями. Ефективним методом є вибір необхідної кількості експериментів і об’єктів для забезпечення високого очікуваного приросту даних. Типологія Case study: визначення цілей (оцінка, дослід), теоретичне обґрунтування підходів, вибір процесів одиничних або багаторазових, вибір дослідження – ретроспективне, діахронічне, паралельне, послідовне.

Після прийняття рішення щодо виконання наукової роботи студенти виконуються тематичні дослідження з визначенням типу тематичного дослідження (внутрішні, інструментальні, колективні). Від мети тематичного дослідження залежить вибір типу дизайну тематичного дослідження. Тематичні

дослідження класифікують на пояснювальні, дослідницькі, описові, крім того, їх розподіляють на окремі, цілісні, дослідження кількох прикладів.

В ситуаціях необхідності пояснення передбачуваних причинно-наслідкових зв'язків у процесах, які проходять у реальному часі, використовують пояснювальний тип Case study.

Якщо дослідження, оцінку якого проводять, не має єдиного набору результатів використовують пошуковий тип Case study. Для опису експерименту, який виконують у реальному часі, використовують описовий тип Case study.

Багаторазові експерименти – мульти-Case study дозволяють виявляти внутрішні відмінності кожного експерименту та відмінності між різними експериментами. Мета полягає у відтворенні висновків в різних досліджень.

Використовуючи термін «внутрішній» тип Case study мають на увазі, яку мету формулює дослідник для вирішення саме цієї проблемою та краще зрозуміти її.

Інструментальний тип Case study використовується для досягнення розуміння не конкретної ситуації на даний час, а ситуацій, які можуть відбуватися, що допомагає вдосконалити теорію. Такий експеримент розглядається поглиблено, детально описується. Колективний тип Case study є подібним до кількох тематичних досліджень.

Етапами підготовки та написання Case study є наступні: вибір теми (кейсу), огляд літератури, вибір методів дослідження, формат Case study, дослідження кейсу, опис Case study [11, p. 18; 12, p. 24; 13, c. 25-50; 14, c. 85-86].

Першим кроком є вибір теми дослідження. Тема повинна бути унікальною і критичною, оскільки це підвищить важливість конкретного дослідження. На цьому етапі необхідно оцінити всі можливості лабораторії, наявність обладнання/реагентів і необхідного часу для проведення дослідження.

Обраний метод визначатиме хід наукового дослідження. Він залежить від цілей дослідження. Можна вибрати одну з трьох методологій дослідження (якісні, кількісні та комбіновані методи дослідження), що залежить від теми.

Формат академічного тематичного дослідження залежить від його характеру. Типова структура містить вступ, основні розділи, висновки. Зазвичай включають такі розділи: резюме, довідкова інформація (література), оцінка кейсу (проблеми, виявлені під час вивчення процесу, причини проблем, як вони впливають на дослідження, запропоновані рішення, висновок (короткий виклад знайдених проблем і рішень разом із доказами), рекомендації, реалізації (впровадження – кроки, необхідні для виконання рекомендованих рішень), список літератури.

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Рекомендовано та апробовано впровадження базових підходів методу Case study при проведенні комплексних аналітичних досліджень хроматографічним методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) зразків випробовуваних субстанцій лікарських речовин, що виконується вперше під час планування і виконання студентами кваліфікаційних робіт з лабораторним експериментом. Визначено основні етапи, тип та дизайн Case study при виконанні обраного напрямку дослідження з метою адаптування альтернативних фармакопейному методу РХ умов хроматографування методом ВЕРХ випробовуваних зразків. Цінність використання ВЕРХ як високоселективного інструментального методу у дослідженні чистоти і цілісності субстанцій є високою, оскільки метод дозволив підвищити ефективність та результативність їх аналізу. Методу Case study дозволив спланувати комплексний підхід до виконання експериментів з урахуванням виявлення можливих «аномалій» в результаті хроматографічних процесів.

Постановка завдання

- Впровадити метод Case study у планування та виконання наукових експериментальних досліджень з хроматографічного аналізу субстанцій лікарських речовин, які потребують особливих підходів до аналізу з урахуванням присутності у їх складі супровідних речовин та неприпустимих домішок, шляхом визначення дизайну, типу та основних етапів методу Case study.
- Сформувати основні завдання експериментального хроматографічного дослідження на підставі обґрунтованого вибору об'єкту дослідження та інструментального методу.
- Виконати комплексний аналіз отриманих результатів та сформулювати його у формі висновків, окреслити коло рекомендацій або проблем, які виявилися під час виконання експерименту.

Результати дослідження. Недоліком аналізу якості субстанцій БАР, субстанцій лікарських речовин та лікарських засобів методами фармацевтичного та хіміко-токсикологічного аналізу є відсутність багатьох параметрів їх стандартизації згідно до вимог GLP та GMP. Раніше нами були проведені експериментальні дослідження БАР спектральними методами [15, p. 744-749; 16, с.5-11]. Однак, спектральні методи не часто використовують в лабораторіях аналізу якості з причини високої вартості приладів, реагентів, розчинників та супутнього обладнання.

На відміну від Європейської Фармакопеї (Eur.Ph.) Державна Фармакопея України (ДФУ) не регламентує аналіз певної кількості субстанцій лікарських речовин та лікарських засобів. Супровідні та споріднені речовини, специфіковані і неспецифіковані домішки у досліджуваних зразках за рекомендаціями ДФУ та Європейської Фармакопеї (Eur.Ph.) аналізують тільки за допомогою методу рідинної хроматографії (РХ). Метод ВЕРХ для дослідження субстанцій

лікарських речовин обґрунтовано обирається завдяки його характеристикам - високі селективність та ідентифікаційна здатність. Під час експерименту планується визначення чистоти, цілісності випробовуваної субстанції, відсутності неприпустимих токсичних домішок. Експериментальні дослідження виконували на хроматографі Agilent 1260 Infinity II з УФ детектором, на колонці – ZORBAX Eclipse Plus C18. Використовували фармакопейні стандартні зразки (ФСЗ) ДФУ натрію формальдегід сульфоксилат дигідрату (ронгаліт) та зразки досліджуваної субстанції натрію метамізолу моногідрату. Комп'ютерний аналіз виконувався за програмою OpenLab CDS. Субстанція натрію метамізолу обрана як об'єкт дослідження, оскільки вона широко використовується в якості активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) у складі великої кількості лікарських засобів з високим відсотком використання у медичній та фармацевтичній практиках.

За ДФУ [17, с. 442-444] та Eur.Ph. [18, p. 3357-3358] чистоту натрію метамізолу визначають методом РХ. Супровідні речовини ідентифікують з УФ-детектуванням при 254 нм. До специфікованих домішок, які регламентовано Фармакопеями, відносяться домішки С і Е, до неспецифікованих домішок відносяться домішки А, В, D. Окрім вказаних домішок субстанція натрію метамізолу не має містити інших супровідних речовин.

Нами виконано хроматографічне дослідження субстанції натрію метамізолу (5 зразків, 5 заколів, всього 25 результатів) на хроматографі Agilent 1260 Infinity II з УФ детектором, в наступних умовах хроматографування: колонка – ZORBAX Eclipse Plus C18 з температурою 25˚С, УФ-детектування при 215 нм, поток 1,0 мл/хв, об'єм інжекції 5 мкл , час 13 хв. Запропоновано рухомі фази: А (3,2 г триетиламіна у 1000 мл води, pH розчину 3,0±0,05 за допомогою фосфатної кислоти), В – метанол. Використовували градієнтний метод для отримання розділення та ідентифікації домішок. Дослідження проведено з використанням

дизайну одно- та багаторазових досліджень та дизайну виявлення «аномалій» методом ВЕРХ – альтернативний фармакопейному методу РХ субстанції натрію метамізолу для оцінки чистоти, ідентифікації і кількісного визначення АФІ та виявлення неприпустимих домішок. Проведена модифікація умов хроматографування та методик дослідження для створення оптимальних умов захисту структури АФІ від хімічної або термічної деградації структури молекул субстанції. Проведено багаторазові дослідження, накопичено результати та проведено аналіз отриманих даних шляхом порівняння із результатами при дослідження ФСЗ. Виконували паралельні та послідовні дослідження. Вибір великої кількості об'єктів та їх досліджень забезпечив достатню для аналізу кількість результатів та інформації.

У складі випробовуваних субстанцій натрію метамізолу хроматографічно підтверджена присутність неприпустимої токсичної домішки натрію формальдегід сульфоксилат дигідрату (ронгаліту): Rt від 1,918 хв до 2,009 хв. (при 215 нм). Ронгаліт може утворюватися як напівпродукт під час синтезу субстанції. Зафіксовано зсув піку ронгаліту у складі випробовуваної субстанції (ФСЗ ронгаліту Rt від 1,899 хв до 1,993 хв, при 215 нм), що можна пояснити присутністю у складі випробовуваної субстанції АФІ (табл. 1, 2; рис. 2).

Таблиця 1. Результати хроматографування методом ВЕРХ СФЗ ронгаліту. Джерело: Автори.

	ФСЗ 1			ФСЗ 2		
		Ронгаліт				
	RT	*Area*	*T (≤2.0)*	*RT*	*Area*	*T (≤2.0)*
	1,990	259,483	1,1	1,992	258,158	1,1
	1,993	258,894	1,1	1,993	260,702	1,1
	1,990	258,950	1,1	1,911	258,160	1,1
	1,994	258,473	1,1	1,899	259,333	1,1
	1,990	258,359	1,1	1,992	258,230	1,1

Середнє	1,991	258,832	1,1	1.993	259,430	1,1
SD	0,002	0,446		0,001	1,799	
RSD (≤2.0%)	0,10	0,17		0,04	0,69	

Примітка: *RT – час утримування (хв), Area – площина піку, SD –стандартне відхилення, використовується для визначення RSD), RSD - відносне стандартне відхилення, згідно Фармакопеї, має бути менше 2), T- тейлінг (форма піку, часто буває менше 2).*

Таблиця 2. Результати хроматографування методом ВЕРХ випробовуваних зразків натрію метамізолу. Джерело: Автори.

	Зразок 1		Зразок 2	
	Ронгаліт		*Ронгаліт*	
	RT	*Area*	*RT*	*Area*
	1,983	40,032	1,999	42,435
	2,009	40,692	1,997	44,148
	2,003	38,371	2,003	41,287
	1,918	39,008	2,001	41,300
	1,997	39,015	2,000	42,433
Середнє	1,998	39,698	2.000	42,623
SD	0,002	0,442	0,002	1,450
RSD (≤2.0%)	0,11	0,23	0,02	0,38

Примітка: *RT – час утримування (хв), Area – площина піку, SD –стандартне відхилення, використовується для визначення RSD), RSD - відносне стандартне відхилення, згідно Фармакопеї, має бути менше 2)*

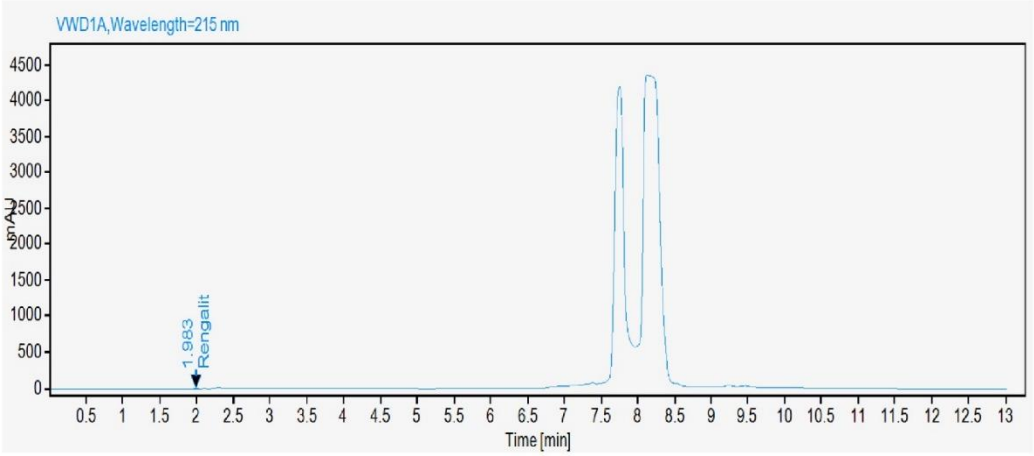

Рисунок 2

Хроматограма зразку натрію метамізолу субстанції з домішкою ронгаліту (метод ВЕРХ): Rt (ронгаліт) = 1,983 хв. Джерело: Автори.

Висновки. Впроваджено метод Case study у проведення комплексного хроматографічного дослідження методом ВЕРХ зразків субстанції натрію метамізолу з метою визначення її чистоти, ідентифікації, кількісного визначення та виявлення неприпустимих токсичних домішок. Запропоновано дизайн одно- та багаторазових досліджень і дизайн виявлення «аномалій» при проведенні паралельних та послідовних дослідження із порівнянням результатів з результатами альтернативного фармакопейному методу РХ. За допомогою багаторазових експериментів виявлено у складі субстанції неприпустиму токсичну домішку ронгаліт, який може утворюватися як напівпродукт під час синтезу випробовуваної субстанції. Отримані результати рекомендовано для використання з метою осучаснення навчально-методичного комплексу з дисципліни «Токсикологічна та судова хімія» та ефективного виконання експериментальних робіт студентами-фармацевтами.

Список використаних джерел

1. Godswill Agu. Students' switching intentions for graduate education services: examining the influence of service quality, price, and attractiveness of alternative. *Journal of Marketing for Higher Education*. 2022. Vol. 30. № 1. P. 1-22. DOI:10.1080/08841241.2022.2101171

2. Erkan I., Unal S., Acikgoz F. What affects university image and students' supportive attitudes: the 4Q Model. *Journal of Marketing for Higher Education*. 2023. Vol. 33. № 2. P. 205-222.

3. Pooja C., Neeraj K., Alam A., Samreen A. Declining quality of technical education in India: an evidence from Punjab state. *Quality in Higher Education.* 2023. Vol. 30. № 2. P. 1-18.

4. Kankhuni Z., Ngwira C., Sepula M.B., Kapute F. Modelling the relationship between higher education service quality, student engagement, attachment, satisfaction, and loyalty: a case of a Malawian public university. *Journal of Teaching in Travel & Tourism*. 2023. Vol. 23. N 2. P. 229-252.

5. Coleman B., Beasy K., Morrison R., Mainsbridge C. Academics' perspectives on a student engagement and retention program: dilemmas and deficit discourses. *Teaching in Higher Education.* 2021. Vol. 29. N 1. P. 1-18.

6. Вельчинська О.В. Персоналізована освіта студентів на хімічних дисциплінах в умовах пандемії COVID-19. Scientific research of the XXI century. Vol.2: collective monograph / Compiled by V. Shpak; Chairman of the Edit. Board S. Tabachnikov. Sherman Oaks, California: GS publ. serv. 2021. C.191-194. DOI: 10.51587/9781-7364-13302.

7. Койчева О.С., Яновська Л.Г. Використання методу Case-study для аналізу проблемних ситуацій у історичній освіті. *Інноваційна педагогіка*. 2023. Вип. 58. № 1. С. 77-80.

8. Ridder H.G. The theory contribution of case study research designs. *Business Research.* 2017. № 10. P. 281–305.DOI: https://doi.org/10.1007/s40685-017-0045-z

9. Rolls G. Classic Case Studies in Psychology. Abingdon, England: Hodder Education. 2013. 2-nd ed. P. 24-110. DOI: https://doi.org/10.4324/9780203783900.

10. Welchinska E., Vilchynska V. New compound N1,N1′-(2"-bromo-2"-chloroethenyl)-bis-(5-fluorouracil) as the active antitumor agent for sarcoma 180. *CBU International conference proceedings 2016: Innovations in Science and Education.* 2016. Vol. 4, P. 740-743. DOI 10.12955/cbup.v4.842.

11. Rashid Y., Rashid A., Warraich M. A., Sabir S. S., & Waseem A. Case Study Method: A Step-by-Step Guide for Business Researchers. *International Journal of Qualitative Methods*. 2019. №18. DOI: https://doi.org/10.1177/1609406919862424.

12. Ruben A., Paul J., Makowsky M., Jones A., & Sadowski C. A. Alexander First Nation Members' Views of Their Relationships With Community Pharmacists: A Qualitative Study Protocol. *International Journal of QualitativeMethods*, 2025.24. DOI:https://doi.org/10.1177/16094069251324960.

13. Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Ніженковська І.В., Сирова Г.О. Біологічна і біоорганічна хімія. 2014. Т.1: Київ: Медицина. С. 25-50.

14. Москаленко В.Ф., Ніженковська І.В., Вельчинська О.В.. Формування професійної компетентності майбутнього фармацевта в умовах кредитно-модульної системи освіти. *Медична освіта*. 2011. № 2. С.85-86.

15. Tsekhmister, Y., Welchinska, E. Carbon (II) monoxide as a subject for poisons studying of study on discipline toxicological chemistry (criminal analysis) at the pharmaceutical department of the National Medical University in Ukraine. *CBU International conference proceedings 2016: Innovations in Science and Education*. 2016. Vol.4. P.744-749. DOI 10.12955/cbup.v4.843.

16. Губський Ю.І., Вельчинська О.В. Синтез та дослідження біологічної активності нових N-заміщених [(фосфінотіадиазоліл)аміно] сукцинімідів. *Медична хімія*. 2008. Т.10. № 4. С. 5-11.

17. Державна фармакопея України: в 3 т. (2-е вид.). Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2014. Т. 2. С. 442-444.

18. European Pharmacopoeia. (11-th ed.). Council of Europe, Strasbourg: EDQM. 2022. Vol. III. P. 3357–3358.