

**Ключевые слова:** образование, Болонский процесс, автоматизация, программное обеспечение, социальная фармация, надлежщая аптечная практика.

## SCIENTIFICALLY-METHODICAL APPROACHES TO ORGANIZATION AND ECONOMIC DISCIPLINES TEACHING ACCORDING TO REQUIREMENTS OF BOLOGNA PROCESS AND STANDARDS OF PROPER PRACTICES (GDP, GPP)

**A.S. Nemchenko, A.A. Kotvitska, I.V. Zhyrova**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

Symmary: under the modern conditions of joining to Bologna declaration Ukrainian pharmaceutical education is undergone the very considerable changes. Nowadays the system of higher education is called to give to the graduating student besides the especially professional knowledge, practical skills in obedience to the standards of proper practice (GDP, GPP), ability to orient in the constantly growing stream of information. The article examines one of basic tasks of conception forming of organization and economic preparation of specialists for pharmaceutical industry in Ukraine. It includes upgrading preparation of specialists and providing of their competitiveness at the world and European labour markets under conditions of diminishment of audience and increase of students' independent work.

For upgrading preparation of specialists the authors offer introduction of modern educational and computer technologies, new approaches to teaching. Introduction of proper pharmaceutical practice (GPP) in Ukrainian pharmacy business will allow to make the social function of pharmacy as basic among the other functions, and it will allow, from one side, to achieve priorities of patients above commercial priorities of pharmacy, and, from other side, will be instrumental in the increase of value of a drug-store as establishment of health and increase of role and image of pharmacist and druggist care. Application of effective educational and information technologies is instrumental in high-quality preparation of specialists with higher education and entrance in to unique informative and educational space.

**Key words:** education, Bologna process, automatization, software, social pharmacy, proper pharmacy practice.

---

## АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

---

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С.В. Суром*

УДК 615.015.074

## ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК У ФАРМАЦІЇ: ТЕОРІЯ, НОРМАТИВНІ АСПЕКТИ, ПРОБЛЕМИ ПРАКТИКИ

© **В.А. Георгіянц, О.А. Євтіфєєва**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** обговорюються проблеми валідації аналітичних методик: метрологічне забезпечення, критерії придатності методик аналізу, нормативні аспекти термінології.

**Ключові слова:** валідація аналітичних методик, єдність вимірювань, критерії придатності.

ВСТУП. Для того, щоб аналітична методика зайняла гідне місце в системі забезпечення якості, сприяла своєму призначенню, тобто гарантувала достовірні та точні результати аналізу, передбачена процедура валідації аналітичних методик. Процедура проведення валідації розробляється під конкретну задачу з урахуван-

ням умов проведення та набору необхідних випробувань. Послідовність розгляду валідаційних характеристик та об'єм експерименту залежить від методу аналізу, допусків вмісту окремих інгредієнтів за АНД, обраного аналітичного діапазону, типу випробувань та інших факторів. На жаль, у вітчизняній офіційній літературі немає

рекомендацій з послідовності визначення валідаційних характеристик. Тому на практиці сьогодні гостро відчувається нестача літератури щодо процедури валідації методик, вибору критеріїв придатності аналітичних методик тощо.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Теоретичні основи валідації ґрунтуються на тісному взаємозв'язку таких наук, як аналітична хімія, метрологія та статистика.

Аналітична хімія займається розробкою теоретичних основ та методів хімічного аналізу, які дозволили б за певних умов ідентифікувати та визначити концентрацію речовини. При цьому основний акцент ставиться на точність результатів, отриманих при використанні даного методу, а не на відповідність результатів певному стандарту.

Якість проведених вимірювань аналітичним методом забезпечує метрологічний аспект. Як відомо, метрологія – це наука про вимірювання, методи та засоби забезпечення їх єдності та способи досягнення необхідної точності. Єдиним способом отримання інформації про які-небудь розміри є порівняння їх один з одним. Наслідком є необхідність введення еталонів фізичних величин та системи передачі їх розміру до зразкових та робочих засобів вимірювання. Тому нормуються як метрологічні характеристики засобів вимірювань (обладнання, клас мірного посуду, похибка ваг та ін.), так і умови, в яких вони експлуатуються (умови застосування), наприклад, температура або атмосферний тиск. З метрологічної точки зору, кількісний аналіз здебільшого є непрямим вимірюванням, для виконання якого застосовується, як правило, декілька вимірювальних приладів та допоміжних пристроїв, ускладнене до того ж безпосереднім втручанням аналітика в процес вимірювання (яке часто відіграє головну роль). У більшості випадків для хімічного аналізу не вдається побудувати коректну схему передачі розміру одиниці кількості речовини від первинного еталону до рутинних проб. Тому в хімічному аналізі широко використовуються спеціальні, відмінні від класичних, способи забезпечення та контролю якості вимірювань. Наприклад, в фармацевтичній галузі – це створення та введення в дію системи Фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ). Результат вимірювання завжди залежить від багатьох факторів, в тому числі і випадкових, точне врахування яких є неможливим взагалі. Специфіка вимірювань у хімічному аналізі є настільки великою, що для її відображення знадобилась розробка спеціальної системи національних та міжнародних стандартів.

Оцінку міри валідаційних параметрів проводять за допомогою статистики. Окремі результати вимірювань або спостережень хімічного

аналізу утворюють лише ряд незалежних цифр, які самі по собі не дають ніякої інформації про достовірність отриманого результату. Щоб ці дані мали цінність і допомогли виявити характеристики методу, отримані результати треба подати у вигляді статистичних показників (середнє значення вибірки, характер розкиду відносно середнього, граничні значення довірчого інтервалу середнього значення та ін.), які дозволяють охарактеризувати структуру цифрових даних. За допомогою певного типу підрахунку даних статистика дозволяє визначити систематичні, випадкові та грубі похибки, притаманні даному хімічному методу, а також виявити ступінь точності методу в цифрових величинах.

Принцип єдності вимірювань та вимог до методів вимірювань, технічних характеристик вимірювальних приладів, до забезпечення засобів вимірювань методами та засобами перевірки, їх випробувань, до статистичної процедури атестації аналітичної методики та контролю за якістю продукції складає основу системи валідації, що усуває технічні бар'єри в міжнародному науково-технічному та промисловому співробітництві, щоб їх можна було використати в усіх країнах. До того ж, єдиний валідаційний підхід сприяє досягненню максимальної економії коштів.

Всі перелічені аспекти хімічного аналізу і привели до необхідності введення поняття "офіційні методи", вимог до лабораторій з аналізу, введення певних внутрішніх процедур перевірки якості, а також схем професійного тестування лабораторій, щоб гарантувати, що методи здатні та забезпечують дані, які відповідають стандарту.

Сучасна міжнародна документальна база з валідації є добре розвинутою. Основними документами, які регламентують цей процес, є стандарти та керівництва ISO, ICH, FDA, EPA, IUPAC, AOAC, Eurachem [1-10].

При описі процесу валідації застосовується спеціальна термінологія [11-13], яка являє собою список прийнятих визначень, понять та стандартних символів. На сьогодні не вдалось досягти повної гармонізації термінів, оскільки здебільшого одні й ті ж терміни використовуються в різних значеннях, рекомендованих на міжнародному рівні. Термінологія, використана у монографії ДФУ, відповідає термінології Міжнародної організації зі стандартизації (ISO) [11, 12]. Термінологія, яка була прийнята в СРСР, відрізняється від неї.

Поняття валідації, чітке визначення мети валідації, опис об'єкта застосування (методи випробувань, що використовуються для оцінки відповідності фармацевтичних продуктів певним технічним специфікаціям) описують директиви ЄС [13-17].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Валідація аналітичних методик відіграє важливу роль у системі забезпечення якості фармацевтичної продукції і є обов'язковою вимогою належної виробничої практики (GMP) для всіх методик, які використовують для контролю за якістю лікарських засобів на всіх етапах їх виробництва. Крім того, відповідно до вимог, які висуваються при реєстрації лікарських засобів в ЄС, США та Японії, всі аналітичні методики, включенні до аналітичної нормативної документації (АНД), мають бути валідовані. У зв'язку з цим до Державної Фармакопеї України (ДФУ) [18] введена загальна стаття "Валідація аналітичних методик та випробувань", в основу якої покладено перероблене керівництво з Європейської фармакопеї "Технічне керівництво з розробки Монографій" [15]. Відповідні загальні статті є у Фармакопеях США [16] та Японії [17]. У цих нормативних документах визначається коло методик, які підлягають валідації (нові або змінені, що надаються на затвердження), і додаткова інформація, яка повинна бути надана разом з методикою при її затвердженні. А також визначається процедура валідації, і розшифровуються аналітичні параметри, за якими проводиться валідація методик. Для кожного аналітичного параметра обговорюються умови проведення (мінімальна кількість експериментів, спосіб розрахунку, вираження числового показника того чи іншого параметра).

Документи Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) [19, 20] та Центру з оцінки та дослідження ліків (FDA) [21-24], крім вищезазначеного, містять підходи до методології процесу валідації методик. Для практики валідації аналітичних методик все ж недостатньо тільки опису параметрів, методології їх визначень, способів вираження (те, що дають фармакопейні документи). Необхідна також додаткова інформація про те, як організувати процес, оптимізувати дослідження та обирати числові критерії, на якому етапі розробки методики проводити валідацію та ін. У цьому істотну допомогу надають додаткові офіційні документи і публікації різних авторів [25-30] та організацій [31-33].

Найважливішим питанням при проведенні валідації є визначення критеріїв придатності методики. На сьогодні у ЄФ [25-27] інтенсивно проводяться роботи, присвячені визначенню критеріїв якості для результатів аналізу. Це дозволяє проконтролювати якість отриманих результатів аналізу, тобто вирішити, що саме у випадку отримання негативних результатів слід вибракувати: лікарський засіб, який аналізують, чи отримані результати аналізу; зробити обґрунтований висновок про придатність методики своєму призначенню при проведенні валідації.

У ДФУ [18] дані критерії сформульовані для кількісного визначення субстанцій і готових лікарських засобів. Сьогодні вони широко використовуються в Україні при атестації фармацевтичних стандартних зразків [28], при валідації фармацевтичних методик [29] і при проведенні міжлабораторного тестування [30].

Однак для оцінки метрологічної коректності методики недостатньо знати похибку окремих операцій методики. Практичний інтерес має невизначеність кінцевого результату аналізу. З цією метою всіма найбільшими міжнародними і національними (в тому числі галузевими) організаціями зі стандартизації була розроблена методологія оцінки сумарної невизначеності для результату фармацевтичного аналізу [18, 33-36]. У цих настановах запропонована загальна процедура, яка може використовуватися, щоб ідентифікувати компоненти невизначеності і планувати подальші експерименти на основі принципів, прийнятих Міжнародною організацією зі стандартизації. Описуються статистичні операції, які використовуються при оцінці невизначеності, обговорюється невизначеність вимірювання біля меж чутливості, наводиться перелік можливих джерел невизначеності різних аналітичних методів, а також методів оцінки значущості похибки. Врахування факторів, які зробили найбільший внесок у похибку кінцевого результату, дозволяє на етапі підготовки процедури валідації уніфікувати методику (наприклад, прорачувати пробопідготовку з найменшою похибкою), підібрати більш вдалий метод аналізу або удосконалити його.

Процес валідації проводять шляхом експериментального визначення валідаційних характеристик методики, які є інструментом, який дозволяє оцінити її придатність своєму призначенню. Методологія валідації аналітичних методик передбачає визначення таких типових валідаційних характеристик.

**СПЕЦИФІЧНІСТЬ (SPECIFICITY)** – здатність однозначно оцінювати речовину, яку аналізують, за присутності інших компонентів, які можуть бути присутніми у зразку.

**ПРАВИЛЬНІСТЬ (ACCURACY, TRUENESS)** – характеризує ступінь відповідності між отриманим значенням та відомим істинним значенням або довідковою величиною.

**ТОЧНІСТЬ (PRECISION)** – характеризує ступінь близькості (або ступінь розкиду) результатів для серії вимірювань, виконаних на різних пробах одного й того ж однорідного зразка.

Точність може розглядатися на трьох рівнях.

**ЗБІЖНІСТЬ (REPEATABILITY)** – характеризує точність методики при її виконанні в одних й тих самих умовах протягом невеликого проміжку часу.

**ВНУТРІШНЬОЛАБОРАТОРНА ТОЧНІСТЬ (INTERMEDIATE PRECISION)** – характеризує вплив внутрішньолабораторних варіацій: різні дні, різні аналітики, різне обладнання тощо.

**ВІДТВОРЮВАНІСТЬ (REPRODUCIBILITY)** – характеризує точність у міжлабораторному експерименті. Використовується для валідації фармакопейних методик.

**МЕЖА ВИЯВЛЕННЯ (DETECTION LIMIT)** – являє собою мінімальну кількість речовини, яку аналізують у зразку, яка може бути виявлена (але не обов'язково визначена кількісно).

**МЕЖА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ (QUANTITATION LIMIT)** – мінімальна кількість речовини, яку аналізують у зразку, яка може бути кількісно визначена з належною правильністю та точністю.

**ЛІНІЙНІСТЬ (LINEARITY)** – здатність методики (в межах діапазону застосування) давати величи-

ни, прямо пропорційні концентрації (кількості) речовини, яку аналізують у зразку.

**ДІАПАЗОН ЗАСТОСУВАННЯ (RANGE)** – інтервал між мінімальною та максимальною концентраціями (кількостями) речовини, яку аналізують у зразку (включно ці концентрації), для якого показано, що аналітична методика має належну точність, правильність та лінійність.

**РОБАСНІСТЬ (ROBUSTNESS)** – здатність аналітичної методики не піддаватись впливу незначних, заданих (контрольованих) аналітиком змін в умовах виконання методики. Робасність є показником надійності методики при її використанні у зазначених умовах.

У ДФУ [18] наводяться найбільш сучасні рекомендації з визначення валідаційних характеристик залежно від типу випробувань (ідентифікація, кількісне визначення, розчинність та ін.) (табл. 1).

Таблиця 1. Валідаційні характеристики, які розглядаються для різних випробувань

Валідаційні характеристики	Ідентифікація	Випробування на чистоту		Кількісне визначення розчинення, визначення вмісту, активності
		кількісно	межа вмісту	
ПРАВИЛЬНІСТЬ	-	+	-	+
ТОЧНІСТЬ:				
збіжність	-	+	-	+
внутрішньолабораторна точність	-	+	-	+
СПЕЦИФІЧНІСТЬ**	+	+	+	+
МЕЖА ВИЯВЛЕННЯ	-	-***	+	-
МЕЖА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ	-	+	-	-
ЛІНІЙНІСТЬ	-	+	-	+
ДІАПАЗОН ЗАСТОСУВАННЯ	-	+	-	+

Відповідно до вимог ДФУ [18] валідаційні характеристики методик повинні визначатися з використанням таких модельних зразків, які охоплюють увесь діапазон аналітичної методики від номінального вмісту: лінійність – не менше 5-ти концентрацій; правильність – не менше 9-ти визначень для трьох різних концентрацій; збіжність – не менше 9-ти визначень (три концентрації/три повтори).

Об'єм валідаційних досліджень залежить від методу аналізу. Сьогодні в статтях ДФУ [18] наведені загальні рекомендації з виконання валідації лише для деяких фармакопейних методів аналізу: оптичне обертання (2.2.7), атомно-абсорбційна спектроскопія (2.2.23), абсорбційна спектроскопія (2.2.25), хроматографічні методи (2.2.27, 2.2.28, 2.2.29), випробування на граничний вміст домішок (2.4.8, 2.4.14). На практиці сьогодні гостро відчувається нестача літератури щодо процедури валідації методик з докладним описом процесу підготовки, схеми проведення експерименту, порядку розрахунку критеріїв метрологічних характеристик аналітичних методик різних типів (хроматографічних,

спектрофотометричних, титриметричних та ін.) і призначень (методики кількісного визначення, розчинення та однорідності дозування, домішок та ін.).

Особливої уваги в цьому аспекті вимагає питання наявності відповідного аналітичного забезпечення з контролю за якістю ліків, виготовлених в умовах аптеки. Сьогодні аналіз внутрішньоаптечної рецептури лікарських форм здійснюється за методичними розробками, затвердженими ще МОЗ СРСР.

Безперечно, національна система забезпечення якості лікарських засобів за умов ринкових відносин та інтеграції України в Європу інтенсивно змінюється – формується нове нормативно-правове поле в галузі стандартизації та сертифікації ліків, яке суттєво та принципово відрізняється від методології організації контролю за якістю ліків в СРСР.

**ВИСНОВКИ.** Наукова політика українських спеціалістів системи контролю за якістю лікарських засобів повинна бути спрямована на перегляд існуючих, розроблення нових раціональних аналітичних методик стосовно питань стандартизації, оцінки відповідності, метрології,

статистичного обґрунтування методик контролю за якістю ліків із застосуванням сучасних

хімічних та фізико-хімічних методів аналізу на основі економічної доцільності.

### Література

1. ISO/IEC 17025:1999. General Requirements for the Competence of Calibration and Testing Laboratories// ISO. – Geneva, 1999.
2. ISO/IEC 17025:2005. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
3. Analytical Methods Committee// Analyst. – London, 1995. – Vol. 120, № 1: – 75 p.
4. The Fitness for Purpose of Analytical Methods// EURACHEM. – 1998. – (ISBN 0 – 948926 – 12 – 0).
5. Handbook of chemometrics and qualimetrics: part A. Data handling in science and technology / D. L. Massart, B.G.M. Vandeginste L.M.C. Buydens, S. de Jong, P.J. Lewi, Smeyers – Verbeke // Elsevier – Amsterdam, 1997. – Vol. 20A.
6. Handbook of chemometrics and qualimetrics: part B. Data handling in science and technology. D.L. Massart, B.G.M. Vandeginste, L.M.C. Buydens, S. de Jong, P.J. Lewi, J. Smeyers – Verbeke // Elsevier. – Amsterdam, 1998. – Vol. 20A.
7. Shewhart control charts: ISO 8258. – 1991.
8. Calibration and evaluation of analytical methods and estimation of performance characteristics: ISO 8466-1 and 2.
9. Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results Set – Includes: ISO 5725 – 1, ISO 5725 – 2, ISO 5725 – 3, ISO 5725 – 4, ISO 5725 – 5, and ISO 5725 – 6.
10. GAMP4: Guide for Validation of Automated Systems – Amsterdam, 2001.
11. ISO “VIM (International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology)”, 2<sup>nd</sup> ed. – Geneva: International Organization for Standardization. – 1993. – ISBN 92 – 67 – 10175 – 1.
12. ISO 3534 – 1:1993. “Statistics – Vocabulary and symbols – Part 1: Probability and General Statistical Terms”. 1<sup>st</sup> ed. – Geneva: International Organization for Standardization, 1993.
13. Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology. 3AQ14a, Directive 75/318/EEC. – 1994.
14. Validation of Analytical Procedures: Methodology // 3AQ13a, Directive 75/318/EEC. – 1996.
15. Technical Guide for the Elaboration of Monographs, 3<sup>rd</sup> Edition // Pharmeuropa. – 1999. – 88 p.
16. The United States Pharmacopoeia, XXIV ed. // United States Pharmacopoeia Convention, Inc. – 2000. – P. 2149.
17. The Japanese Pharmacopoeia, XIII ed. – The Ministry of Health and Welfare, 1996. – P.1071.
18. Державна Фармакопея України /Державне підприємство “Науково – експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с., Доповнення 1. – Харків: PIPEГ, 2004. – 520с.
19. ICH – Q2A “Text on Validation of Analytical Procedure”. – Geneva, 1994.
20. ICH – Q2B “Validation on Analytical Procedures: Methodology”. – Geneva, 1995.
21. CDER “Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Method”. – Washington, 1994.
22. CDER “Submitting Samples and Analytical Data for Method Validations”. – 1987.
23. CDER “Bio – analytical Method Validation for Human Studies”. – 1999.
24. CDER Draft “Analytical Procedures and Method Validation”. – 2000.
25. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. Content limits in the European Pharmacopoeia //Pharmeuropa. – 1997. – Vol. 9, № 1. – P. 148 – 156.
26. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. Content limits in the European Pharmacopoeia //Pharmeuropa. – 1998. – Vol. 10, № 1. – P. 137 – 146.
27. Daas A.G.J., Miller J.H.McB. Relationship Between Content limits, System Suitability for Precision and Acceptance/Rejection Criteria for Assays Using Chromatographic Methods // Pharmeuropa. – 1999. – Vol. 11, № 4. – P. 571 – 577.
28. Гризодуб А.И., Левин М.Г., Леонтьев Д.А., Вырова Е.В., Доценко Т.Н., Георгиевский В.П. Аттестация стандартных образцов. Сообщение 1. Аттестация вторичных стандартных образцов для количественного хроматографического анализа лекарственных средств // Фармаком. – 1999. – № 2. – С. 46 – 51.
29. Гризодуб О.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Підпрудников Ю.В. Стандартизована процедура валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 3 – 17.
30. Гризодуб А.И., Зволинская Н.Н., Архипова Н.Н., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Доценко Т.Н. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях // Фармаком. – 2004. – № 2. – С.20 – 34.
31. AAPS 2006 Spring Workshop Objectives of analytical methods, objectives of validation and decision rules / Bruno Boulanger, W. Dewe, P.Hubert, B. Govaerts, C. Hammer, F. Moonen // 2006 AAPS, Spring Workshop, Crystal City, May 1 – 3, 2006.
32. EURACHEM, Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. Laboratory of the Government Chemist, London 1995. ISBN 0 – 948926 – 08 – 2.
33. EURACHEM/CITAC Guide Quantifical Uncertainty in Analytical Measurement 2<sup>nd</sup> ed. / S.L.R. Ellison, M. Rosslein, A. Williams // EURACHEM. – Lisbon, 2000. – 120 p.
34. Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement. ISO, Geneva, 1993. – ISBN 92 – 67 – 10188 – 9.
35. Guidelines for evaluating and epressing the uncertainty of NIST measurement results // NIST Technical Note-1297. – 1994.
36. DWI 70/2/107. Guidelines for calibration in laboratories. Prepared for the Drinking Water Inspectorate by ДПС (Teddington) Ltd.: Drinking Water Inspectorate. – December. – 2000.

## ВАЛИДАЦІЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК В ФАРМАЦИИ: ТЕОРИЯ, НОРМАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ, ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИКИ

**В.А. Георгиянц, О.А. Евтифеева**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** обсуждаются проблемы валидации аналитических методик: метрологическое обеспечение, критерии пригодности методик анализа, нормативные аспекты терминологии.

**Ключевые слова:** валидация аналитических методик, единство измерений, критерии пригодности.

## VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS IN PHARMACY: THEORY, NORMATIVE ASPECTS, PROBLEMS OF PRACTICE

**V.A. Georgiyants, O.A. Evtifeeva**

*National Pharmaceutical University, Kharkov*

**Resume:** the problems of validation of analytical methods come into question: metrological providing, criteria of usefulness of analytical methods, normative aspects of terminology.

**Key words:** validation of analytical methods, unity of measuring, criteria of usefulness.

## ФАРМАКОКІНЕТИКА І ФАРМАКОДИНАМІКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем*

УДК 615:547.419.5:612-092.9

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ КОНСТАНТ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИЗНАЧАЮТЬСЯ В КРОВІ

**©В.І. Кресюн, А.Г. Видавська, Е.Ф. Шемонаєва, С.Б. Стречень, Е.Г. Лобашова**

*Одеський державний медичний університет*

**Резюме:** визначені фармакокінетичні константи нових координаційних сполук оксиетилідендифосфонату германію з нікотиновою кислотою, нікотинамідом й з магнієм (МІГУ-4, МІГУ-5, МІГУ-6 відповідно) в цільній крові і плазмі. Експерименти проводились на щурах в умовах внутрішньоочеревинного введення комплексів. Кінетика була вивчена екстракційно-фотометричним методом, який був розроблений і впроваджений нами. Порівняльний аналіз кінетичних процесів в плазмі крові дозволив встановити такі закономірності. Найменший вміст германію спостерігався при введенні МІГУ-5 ( $8,36 \pm 0,64$ ) мкг/г), найбільший при введенні МІГУ-4 ( $17,94 \pm 1,92$ ) мкг/г). Рівень вмісту германію при введенні МІГУ-4 в 2 рази вищий, ніж при введенні МІГУ-5 і в 1,2 рази вищий, ніж при введенні МІГУ-6 ( $15,27 \pm 0,45$ ) мкг/г). Враховуючи швидкі процеси надходження БАР в кров і більш високий їх вміст в цільній крові, порівняно з плазмою, дають підстави припускати, що комплекси зв'язані з форменими елементами крові, що потребує подальшого вивчення, з метою впровадження МІГУ-4, 5 і 6 в клінічній практиці.

**Ключові слова:** фармакокінетика, оксиетилідендифосфонова кислота, германій, магній, нікотинова кислота, нікотинамід.