

ВАЛИДАЦИЯ 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.

ВСТУП. Одним з сучасних принципів пошуку і розробки нових лікарських речовин є їх висока ефективність і безпечність. Отже, найбільш перспективними слід вважати пошук і створення екзогенних біологічно активних речовин (БАР) комплексних сполук на основі природних метаболітів – біолігандів, біометалів [1, 3, 6].

В публікаціях останніх років особливою увагою вчених користуються унікальні комплексоутворювальні властивості оксиетилидендифосфонової кислоти (ОЕДФ), координаційні сполуки, які мають різноманітні фармакологічні ефекти: ОЕДФ сприяє проникненню лікарських речовин в клітину. Відомо, що ОЕДФ застосовують для перенесення хімотерапевтичних препаратів до уражених органів і тканин. Використовуючи його у складі комплексів, ми припускаємо більш ефективно проникнення досліджуваних БАР в органи і тканини і більш тривалий контакт з ними, а, отже, більш виражену фармакологічну дію [11,12]. Германій і його сполуки використовуються при лікуванні катаракти, глаукоми, запальних захворювань сітківки і зорового нерва [2, 4]. Фармакологічні властивості нікотинової кислоти, нікотинаміду і магнію відомі. Можливо, в складі комплексної сполуки фармакологічна активність кожного компонента підсилюється [8].

Тому був проведений цілеспрямований синтез з заданими фармакологічними властивостями нових біологічно активних речовин оксиетилидендифосфонату германію з нікотиновою кислотою, оксиетилидендифосфонату германію з нікотинамідом, оксиетилидендифосфонату германію з магнієм під робочою назвою МІГУ-4, МІГУ-5, МІГУ-6 відповідно [8].

Скринінговими дослідженнями встановлена їх висока біологічна активність [2, 8].

Мета дослідження – вивчення фармакокінетичних властивостей координаційних сполук оксиетилидендифосфонату германію – МІГУ-4, МІГУ-5, МІГУ-6, що на сьогодні є обов'язковою вимогою на доклінічному етапі дослідження нових БАР [7].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Фармакокінетичні експерименти проводили на білих щурах – 270 статевозрілих, здорових самцях лінії Вістар однакового віку, масою від 150 до 160 г в умовах внутрішньоочеревинного введення комплексів в еквівалентній дозі, з розрахунку 37,5 мг германію на 1 кг маси щурів. Декапітація щурів проводилась під тіопенталовим наркозом. Кінетика була вивчена екстракційно-фотометричним методом, який був розроблений і впроваджений нами [5]. Розрахунки фармакокінетичних параметрів проводились в межах камерних моделей з використанням відомих комп'ютерних програм [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Вивчення кінетичних процесів в крові виявило такі закономірності. В цільній крові і в плазмі крові при введенні МІГУ-4 характер кінетичних процесів мав виражені відмінності. В цільній крові і в плазмі пік концентрації відмічався через 15 хв після введення комплексу ($19,47 \pm 1,50$ і $17,94 \pm 1,92$) мкг/г, потім в плазмі відмічалось зниження вмісту германію. Через 24 години, після введення МІГУ-4, в плазмі крові визначалось дев'ятикратне зменшення вмісту германію і складало ($1,91 \pm 0,33$) мкг/г. А в цільній крові кількість германію продовжувала збільшуватися; і процеси абсорбції завершувались через 1 годину після введення сполуки (рис. 1).

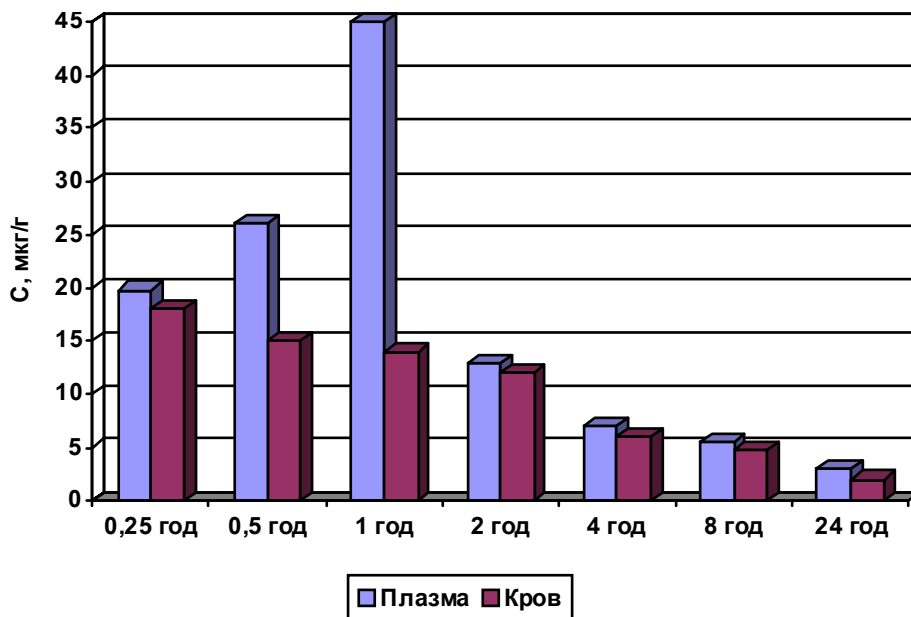


Рис. 1. Динаміка зміни вмісту германію в крові щурів (в мкг/кг) після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-4 (37,5 мг/кг).

Через 1 годину концентрація германію в цільній крові була в 3,4 раза більша, ніж в плазмі ($47,07 \pm 5,36$ і $13,38 \pm 0,62$) мкг/г відповідно. Процеси елімінації в крові були двофазні, а в плазмі однофазні. Під час швидкої α -фази, що тривала від 1 години інтервалу дослідження до 4 годин, вміст германію в крові різко зменшувався в 7,5 раза ($6,76 \pm 0,83$) мкг/г, протягом 20 годин повільної β -фази – в 2,6 раза ($2,63 \pm 0,40$) мкг/г; і через 24 години визначалось 17-кратне зниження його від максимальної кількості (рис. 1).

При введенні МІГУ-5 і в цільній крові і в плазмі крові кінетика вмісту германію моноекспоненціальна. Але при цьому відмічались виражені відмінності кінетичних процесів. В плазмі крові пік концентрації визначався через 1 годину, а в цільній крові через 2 години після введення МІГУ-5 ($8,36 \pm 0,64$ і $17,07 \pm 1,09$) мкг/г відповідно. Від 30 хв випробування до двогодинного інтервалу експерименту на графічній кривій, що відображає кінетичні про-

цеси в плазмі, відмічалось плато. Після чого спостерігалось зниження вмісту германію. Через 8 год, після введення МІГУ-5, в плазмі відмічалось 10-кратне зменшення концентрації германію ($0,82 \pm 0,25$) мкг/г від максимальної кількості, а через 24 години германій зовсім не визначається в жодній пробі (рис. 2). В цільній крові так само, як і в плазмі, процеси елімінації завершались до 8 годин від початку експерименту, протягом якого відмічалось 15-кратне зниження концентрації германію ($1,15 \pm 0,4$) мкг/г порівняно з C_{max} . Варто відмітити, що процеси абсорбції протягом 30 хвилин проходили паралельно в цільній крові і в плазмі крові, потім в цільній крові збільшувався вміст германію відносно його вмісту в плазмі, де відмічалось плато, і до 8-годинного інтервалу часу кінетичні криві знову ставали паралельними (рис. 2). Максимум германію в цільній крові перевищував його максимальну концентрацію в плазмі в 2 рази.

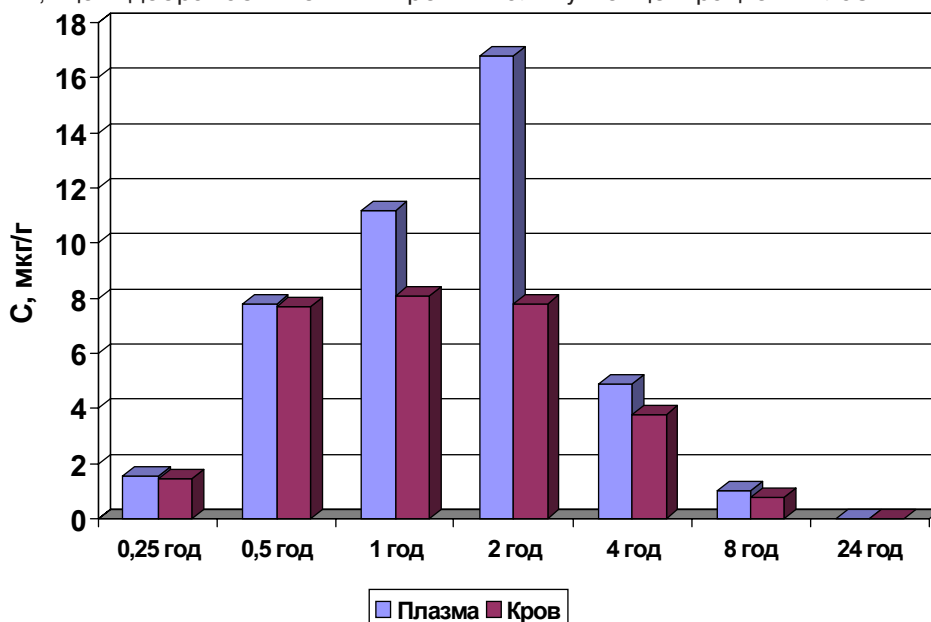


Рис. 2. Динаміка вмісту германію в крові щурів (в мкг/г) після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-5 (37,5 мг/кг).

При введенні МІГУ-6, так само, як при введенні МІГУ-4 і 5, в цільній крові і в плазмі кінетичні процеси мали відмінні характеристики (рис. 3). І в плазмі, і в цільній крові піки концентрації визначалися через 15 хв після введення МІГУ-6 ($15,27 \pm 0,45$ і $18,78 \pm 0,6$) мкг/г, відповідно, потім в плазмі відмічалось поступове зниження вмісту германію. Кінетика вмісту германію в ній була моноекспоненційна, в крові – біекспоненційна.

Через 24 години після введення МІГУ-6, в плазмі крові відмічалось зниження концентрації германію в 58 раз і складало ($0,26 \pm 0,06$) мкг/г. В цільній крові вміст германію в швидкій α -фазі,

що завершується до 8 год дослідження, зменшувався майже в 9 раз. В повільній β -фазі, протягом 16 год дослідження – в 2 рази, і складав ($0,91 \pm 0,12$) мкг/г (рис. 3). Варто відмітити, що швидкість процесів абсорбції і елімінації в цільній крові менша, ніж в плазмі, отже, кінетичні процеси в цільній крові відрізняються від процесів у плазмі.

З літературних даних відомо, що 70 % нікотинової кислоти міститься в еритроцитах. При цьому більшість лікарських засобів не зв'язані з елементами крові. Плазма крові являє собою депо швидкого обміну. Нами було встановлено,

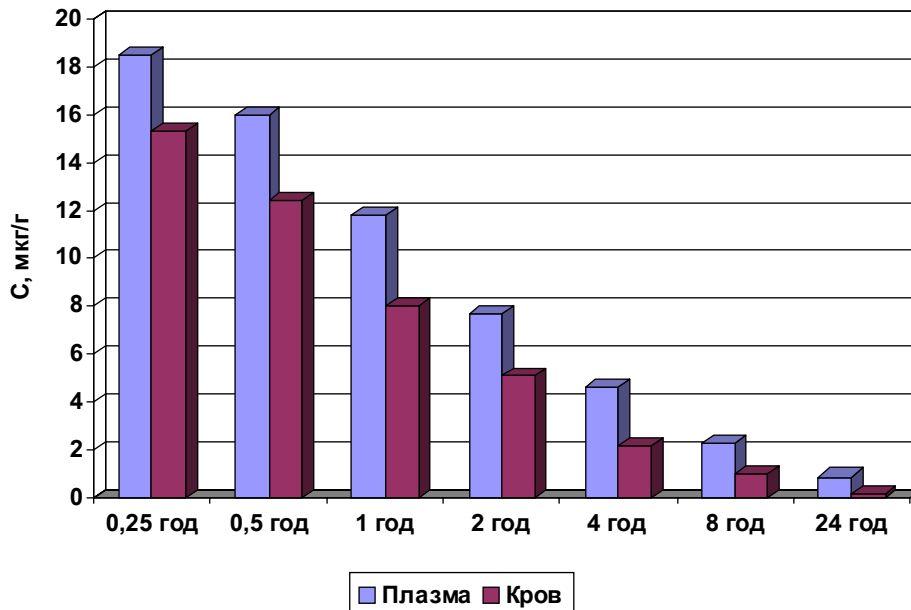


Рис. 3. Динаміка зміни вмісту германію в крові щурів (в мкг/г) після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-6 (37,5 мг/кг).

що більша частина германію, при введенні досліджуваних БАР, визначалася в еритроцитах, порівняно з плазмою, отже, спостерігався зв'язок комплексів з форменими елементами крові.

При порівняльному аналізі вмісту германію в крові, після введення БАР, були встановлені наступні закономірності. Максимальний вміст германію при введенні МІГУ-4 ($45,07 \pm 3,02$) мкг/г в 2,6 раза більший, ніж при введенні МІГУ-5 і 6. Хоча максимальна концентрація для МІГУ-5 і 6 однакова, характер кінетичних процесів МІГУ-5 і 6 має істотні відмінності. Пік концентрації германію для МІГУ-6 визначався через 15 хв після введення комплексу ($18,78 \pm 0,66$) мкг/г, для МІГУ-5 – через 2 години ($17,07 \pm 1,09$) мкг/г. Фармакокінетичні процеси для МІГУ-4 біекспоненційні з всмоктуванням, для МІГУ-5 – моноекспоненційні з всмоктуванням, для МІГУ-6 – біекспоненційні без всмоктування. Через 24 години германій не визначається при введенні МІГУ-5, при введенні МІГУ-4 і 6 визначалося по 6 % речовини від введеної дози.

При введенні МІГУ-4, 5 і 6 більш виражений зв'язок комплексів з форменими елементами крові спостерігався для германію в складі молекули МІГУ-4 і найменш виражений для МІГУ-6 що можна пояснити фізико-хімічними властивостями, досліджуваних нами концентрацій координаційних сполук. Ми можемо припустити, що МІГУ-4, 5 і 6 є стійкими комплексами і не розкладаються в організмі експериментальних тварин протягом 6-8 годин. Оскільки форменні елементи крові утримують більшу кількість комплексу, це слід враховувати при дозуванні лікарських препаратів, створених на основі нових БАР. Встановлено, що

ОЕДФ захищає зовнішню клітинну мембрану еритроцитів і Т-лімфоцитів від імунного пошкодження, зв'язуючи йони кальцію, і не справляє при цьому цитостатичної дії в концентрації, що в п'ять разів перевищує максимальну дозу. Цей факт важливий для подальшого вивчення фармакодинамічних властивостей даних комплексів з метою застосування їх в лікуванні ряду захворювань, при яких провідною патогенною ланкою є порушення на імунній основі цілісності зовнішньої клітинної мембрани.

Порівняльний аналіз кінетичних процесів в плазмі крові дозволив встановити наступні 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 раза вищий, ніж при введенні МІГУ-5 і в 1,2 раза більший, ніж при введенні МІГУ-6 ($15,27 \pm 0,45$) мкг/г.

ВИСНОВКИ. 1. В результаті проведених досліджень встановлено, що фармакокінетичні процеси в плазмі і в цільній крові мають виражені достовірні відмінності, що докорінно підтверджують стійкість комплексів в організмі щурів.

2. Порівняльний аналіз кінетичних процесів в плазмі крові дозволив встановити наступні закономірності для кожного комплексу. 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 раза вищий, ніж при введенні МІГУ-5 і в 1,2 раза більший, ніж при введенні МІГУ-6 ($15,27 \pm 0,45$) мкг/г.

3. 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 форменними елементами крові, що потребує подальшого вивчення з метою застосування МІГУ-4, 5 і 6 в клінічній практиці.

Література

1. Акбаров А.Б., Харитонов Ю.Я., Исламов М.Н. Бионе-органические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав-строение-специфическая активность био-комплексов // Журн. неорган. химии. – 1993. – Т. 38, № 2. – С. 312-326.
2. Антоненко П. Б., Кресюн В.Й., Шандра О.А. Вплив сполук германію з біолігандами на експериментальні форми судомного синдрому // Ліки. – 1997. – № 4. – С. 47-50.
3. Баренбойн Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества – новые принципы поиска. – Москва: Наука, 1986. – 366 с.
4. Биологическая активность германия / Т.Є. Лукевиц, Т.К. Гар, М.М. Игнатович, В.Ф. Миронов. – Рига: Зинатне, 1990, – 191с.
5. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин / А.Г. Видавська, К.Ф. Шемонаєва, І.Й. Сейфуліна, С.В. Щербаков, В.Й. Кресюн // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 6.
6. Машковский М.Д. Лекарства XXI века. – М.: Медицина, 1998. – 279 с.
7. Методические рекомендации по доклиническому изучению фармакокинетики лекарственных средств / Фармакологический комитет МОЗ Украины. – К., 1995. – 25 с.
8. Новые биологически активные вещества на основе германия / В.И. Кресюн, И.И. Сейфуллина, В.В. Годован, Б.А. Волошенко // Клінічна фармація.–2000. – Т.4, № 4 – С. 66-67.
9. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармако-кинетика: Руководство. – М.: Медицина, 1985. – 464 с.
10. Шараф М.А., Иллман Д.Л., Ковальский Б. Р. Хемо-метрия. – Л.: Химия, 1989. – 270 с.
11. Diel I.J., Solomayer E.F. Bisphosphonates in anti-osteolytic therapy of metastasing breast carcinoma // Zentralbl. Gynakol. – 1996. V – 118, N10. – P. 582-586.
12. Effects of bisphosphonate (pamidronate) on bone resorption resulting from metastasis of a squamous cell carcinoma: report of an autopsy case and evaluation of bone resorbing activity in an experimental animal model / T. Hiraga, M. Takada, T. Nakajima, H. Ozawa // J. Oral Maxillofac. Surg. – 1996 – V. 54, N 11. – P. 1327-1333.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ КОНСТАНТ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ В КРОВИ

В.И. Кресюн, А.Г. Видавская, Е.Ф. Шемонаева, С.Б. Стречень, Е.Г. Лобашова

Одесский государственный медицинский университет

Резюме: определены фармакокинетические константы новых координационных соединений оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой, никотинамидом и с магнием (МИГУ-4, МИГУ-5, МИГУ-6, соответственно) в цельной крови и в плазме. Эксперименты проводились на крысах в условиях внутрибрюшинного введения комплексов. Кинетика была изучена экстракционно-фотометрическим методом, который был разработан и внедрён нами. Сравнительный анализ кинетических процессов в плазме крови позволил установить следующие закономерности. Наименьшее содержание германия отмечалось при введении МИГУ-5 ($8,36 \pm 0,64$ мкг/г), наибольшее при введении МИГУ-4 ($17,94 \pm 1,92$ мкг/г). Уровень содержания германия при введении МИГУ-4 в 2 раза выше, чем при введении МИГУ-5 и в 1,2 раза больше, чем при введении МИГУ-6 ($15,27 \pm 0,45$ мкг/г).

Учитывая быстрые процессы поступления БАВ в кровь и более высокое их содержание в цельной крови, по сравнению с плазмой, дают основание предполагать, что комплексы связаны с форменными элементами крови, что требует дальнейшего изучения, с целью применения МИГУ-4, 5 и 6 в клинической практике.

Ключевые слова: фармакокинетика, оксиэтилидендифосфоноая кислота, германий, магний, никотиновая кислота, никотинамид.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PHARMACOKINETIC CONSTANTS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES WHICH ARE DETERMINED IN BLOOD

V.I. Kresyun, A.H. Vydavska, E.F. Shemonayeva, S.B. Strechen, E.H. Lobashova

Odessa State Medical University

Summary: pharmacokinetic constants of new coordinate compounds of germanium oxiethylidenphosphonate with nicotine acid, nicotine amide and magnium in whole blood and plasma was determined. Experiments were performed on rats under conditions of intraabdominal introduction of complexes. Kinetics was studied by means of extractive — photometric method which was elaborated and introduced by us. Comparative analysis of kinetic processes in blood plasma allowed to reveal some conformities. The lowest contents of germanium was observed at administration nicotine amide ((8,36±0,64) mkg\g), the highest one – at administration of nicotine acid ((17,94±1,92) mkg/g). The level of germanium at administration of nicotine acid was twice higher than at administration of nicotine amide and 1,2 times higher than at administration of magnium ((15,27±0,45) mkg /g).

Taking into account fast processes of entering of biologically active substances in to blood and their higher contents in the whole blood as compared with plasma it is possible to assume that complexes are connected with regular blood elements. It demands the further investigation with the purpose of introduction of above – mentioned substances in to clinical practice.

Key words: pharmacokinetics, oxiethylidenphosphonic acid, germanium, magnium, nicotine acid, nicotine amide.

ЕКОНОМІКА АПТЕЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. А.С. Немченко

УДК 338.45-230.047

ОЦІНКА РЕЗЕРВІВ ЗРОСТАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СКЛАДОВИХ ПОТЕНЦІАЛУ ІННОВАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ ПІДПРИЄМСТВА

© О.В. Козирєва

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: в умовах сучасного розвитку економіки України, коли підприємства більш-менш успішно пристосувалися до умов ринкової економіки, постає нова проблема – дослідження потенціалу інноваційного розвитку та виявлення невикористаних резервів. Процес управління потенціалом інноваційного розвитку промислового підприємства є багатоетапним процесом. Головними з етапів є визначення існуючого потенціалу, визначення резервів та розробка заходів щодо використання таких резервів.

Ключові слова: інноваційний розвиток, підприємства.

ВСТУП. З метою пошуку ефективних шляхів виявлення резервів кожної складової потенціалу інноваційного розвитку підприємства необхідно, насамперед, сформулювати положення щодо доцільності виявлення та використання резерву.

Оцінка ефективності виявлення резервів повинна бути головною у формулюванні стратегії і тактики розвитку підприємства. Така оцінка прямо пов'язана із визначенням ефективності виробництва в цілому, яке, у свою чергу, є проявом загального економічного закону – закону економії часу.

Критерієм ефективності виробництва на рівні підприємства може бути максимізація отриманого доходу, а на інших рівнях – отримання вищих результатів при незмінних витратах ресурсів або ж тих самих результатів при менших витратах.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В сучасних умовах розвитку фармацевтичного виробництва, найприйнятнішим критерієм, на нашу думку, є критерій максимізації кінцевого результату при мінімізації вкладених ресурсів:

$$K_p \rightarrow \max$$

за умов

$$\sum_{i=1}^n B_{Mi} x_i \leq R_M$$

$$\sum_{i=1}^n B_{Ti} x_i \leq R_T$$

$$B_{Mi} + B_{Ti} \rightarrow \min,$$