

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. Горбачевського**



**НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ ПРОГРЕС
І ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ
ПРОЦЕСІВ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

**МАТЕРІАЛИ VII НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ**

27 - 28 вересня 2018 р.

Тернопіль
ТДМУ
«Укрмедкнига»
2018

УДК 615.1

Редакційна колегія: проф. Кліщ І.М., проф. Грошовий Т.А., проф. Марчишин С.М., проф. Фіра Л.С., доц. Вронська Л.В., доц. М.Б., доц. Чубка М.Б., ас. Дуб А.І., асп. Вонс Б.В.

Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-28 вересня 2018 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2018. – 384 с.

СТАНДАРТИЗОВАНА ПРОЦЕДУРА РОЗРОБКИ ТА ВАЛІДАЦІЇ БІОАНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ АНАЛІТІВ З ГРУПИ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ

Л.С. Логойда, С.І. Коваленко

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
Запорізький державний медичний університет
logojda@tdmu.edu.ua*

Одним з найважливіших етапів створення лікарських засобів є доклінічні та клінічні випробування, належне проведення яких гарантує у подальшому безпечність і високу терапевтичну ефективність розроблених лікарських засобів. Ключовим елементом доклінічних досліджень є різноманітні фармакологічні методики, при застосуванні яких проводиться ряд аналітичних вимірювань на тих чи інших біологічних об'єктах. Для отримання достовірних результатів, що можуть бути задовільно інтерпретовані, необхідно належним чином охарактеризувати біоаналітичні методики, що використовуються, повністю їх валідувати і задокументувати. Дослідження з питань валідації доволі добре представлені у наукових працях вчених, проте аналіз публікацій свідчить про те, що здебільшого порушуються та розкриваються питання валідації біоаналітичних методів визначення різних аналітів у біологічних рідинах за допомогою рідинної хроматографії та маспектроскопії. Таким чином, набувають актуальності питання, пов'язані із визначенням особливостей процесу валідації біоаналітичних методів, що використовуються при доклінічних фармакологічних дослідженнях лікарських засобів та розробки стандартизованих підходів до проведення таких валідаційних робіт.

Метою нашої роботи було експериментально дослідити особливості застосування розроблених процедур валідації до біоаналітичних методик на прикладі методик кількісного визначення амлодипіну, біспрололу та еналаприлу в присутності метаболіту

еналаприлату в плазмі крові та кількісного визначення ніфедипіну, бісопрололу та каптоприлу в плазмі крові з вивченням фармакокінетики.

Нами розроблено біоаналітичні методики визначення антигіпертензивних аналітів в плазмі крові методом ВЕРХ/МС/МС з використанням внутрішніх стандартів, проведена оптимізація та критична оцінка рухомої фази, швидкості потоку та хроматографічної колони, що є важливими для отримання відмінного розділення піків, що, у свою чергу, впливає на відтворюваність та чутливість методики. Придатність біоаналітичної методики була підтверджена валідаційними характеристиками, які висуваються до біоаналітичних методик, а саме специфічність/селективність, лінійність/калібрувальна модель, правильність та прецизійність, ступінь ізолювання, стабільність при розведенні, ефект матриці, ефект переносу, стабільність. Нами розроблено електронні протоколи з використанням Microsoft Excel, де передбачено поля для введення даних.

Розроблені біоаналітичні методики були застосовані для проведення фармакокінетичних досліджень. Після однократного введення дози лікарських засобів було визначено $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, залишкову площу, C_{max} та t_{max} . Фармакокінетичні параметри оцінювалися за допомогою програмного забезпечення Kinetica® 5.1SP1 software. Нами вперше запропоновано вивчати валідаційний параметр «лінійність/калібрувальна модель» за умов вивчення фармакокінетики при розробці методик аналізу аналітів та їх активних метаболітів.

В підсумку можна зазначити, що сформовано стандартизовану процедуру розробки та валідації біоаналітичних методик визначення антигіпертензивних аналітів в плазмі крові. Розроблена процедура має чітку послідовність та критерії прийнятності для кожного етапу. Розроблені біоаналітичні методики визначення антигіпертензивних аналітів мають практичне значення та були застосовані при вивченні фармакокінетики лікарських засобів. Запропоновані методики можуть бути використані для проведення біоеквівалентності *in vivo* та бути корисними при терапевтичному моніторингу лікарських засобів.