

Таблица 2. Результаты испытуемых фенолгликозидов

| Соединения                                | Микроорганизмы               |       |                |       |                          |       |
|---|------------------------------|-------|----------------|-------|--------------------------|-------|
|   | <i>Staphylococcus aureus</i> |       | <i>E. coli</i> |       | <i>Bacillus subtilis</i> |       |
|   | 22* мкг                      | 9 мкг | 11 мкг         | 9 мкг | 11 мкг                   | 9 мкг |
| Метиларбутин (9)                          | +                            | –     | –              | –     | –                        | –     |
| Арбутин (10)                              | +                            | –     | –              | –     | –                        | –     |
| Бензиларбутин (11)                        | +(20мкг)                     | –     | –              | –     | –                        | –     |
| Глюкозид п-гидроксibenзойной кислоты (12) | +                            | –     | –              | –     | –                        | –     |
| Салициловая кислота (13)                  | н.д                          | –     | –              | –     | –                        | –     |
| Салицилоилсалицин (14)                    | –                            | –     | –              | –     | –                        | –     |

Примечание: \* – концентрация вещества в диске (мкг); + – угнетает рост; – – не влияет на рост; н.д – нет данных.

противомикробной активности *in vitro* основана на угнетении роста культуры на примере условно патогенных тестируемых микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Echerichia coli*. Исследование проводили методом дисков на плотной питательной среде, по методике, приведенной в ГФ XI [1]. Исследуемые фенолгликозиды были синтезированы или выделены (тремулацин) на кафедре БИОХ, НИ ТПУ [2].

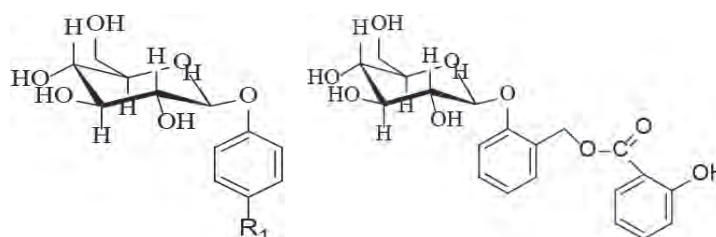


Рис. 2.  $R_1 = CH_3$  метиларбутин (9);  $R_1 = OH$  арбутин (10);  $R_1 = OCOPh$  бензоиларбутин (11);  $R_1 = COOH$  глюкозид п-гидроксibenзойной кислоты (12); салицилоил-салицин (13); салициловая кислота (14)

### Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – XI изд. Вып.2. – М.: «Медицина», 1990. – С.210–224.
2. Степанова Е.В. Сложные эфиры фенокис-

лот фенолгликозидов общие методы синтеза и нахождения в коре *Populus tremula* (осины обыкновенной): Автореф. дис. канд.хим. наук. – Томск, 2014. – 3–4с.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИМАТИНИБА

К.А. Леонов

Научный руководитель – д.х.н., профессор А.А. Бакибаев

Национальный исследовательский Томский политехнический университет  
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, leonov\_k90@mail.ru

Иматиниб относится к группе целевых противоопухолевых препаратов, применяемых в химиотерапии при лечении меланомы и миелолейоза. Согласно федеральной программе «ФАРМА-2020», одной из важнейших задач которой является импортозамещение лекарственных средств, иматиниб представляет огромный интерес для фармацевтических производителей. При государственной регистрации дженерика в

РФ обязательным условием является подтверждение его безопасности и эффективности в сравнении с оригинальным препаратом путем клинического исследования биоэквивалентности [1].

Целью настоящего исследования является изучение биоэквивалентности нового воспроизведенного лекарственного препарата (кодовое название – ИМВ) и оригинального лекарствен-

ного препарата Гливек® (Novartis, Швейцария) после однократного перорального приема здоровыми добровольцами.

Исследование проводили открытым рандомизированным методом по перекрестной схеме. В ходе исследования осуществляли динамическое наблюдение за добровольцами (24 мужчины от 18 до 45 лет, отобранных согласно критериям включения и невключения), измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания. До приема препарата, утром, натощак путем внутривенного катетера отбирали пробу крови для оценки исходного статуса. Через 30 мин. после окончания приема пищи добровольцем осуществлялся пероральный прием 4 капсул (400 мг) одного из препаратов. В дальнейшем отбор проб крови проводили через 30 мин. и 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 ч. Второй период исследования проводили через 14 суток по идентичному принципу. Плазму отделяли и хранили в низкотемпературном холодильнике Sanuo при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа в аналитической лаборатории.

Для определения содержания иматиниба была разработана высокочувствительная биоаналитическая методика его количественного определения в плазме крови человека методом ВЭЖХ с УФ-детектированием на хроматографе Милихром А-02. В качестве пробоподготовки использовали жидкостно-жидкостную экстракцию ацетонитрилом по принципу QuEChERS.

Предел количественного определения составляет 42 нг/мл. Для подтверждения пригодности разработанной методики проводили ее валидацию согласно требованиям руководств по валидации биоаналитических методик FDA (Food and Drug Administration, USA), EMA (European Medicines Agency, England) и Руководству по экспертизе лекарственных средств (Россия). Доказана специфичность, линейность, правильность и прецизионность данной методики [2].

Исходя из данных о концентрациях иматиниба в плазме крови добровольцев, были построены индивидуальные профили изменения концентраций во времени и рассчитаны основные фармакокинетические параметры, на основании которых судили о биоэквивалентности исследуемых препаратов.

Таким образом, проведено клиническое исследование биоэквивалентности препаратов, содержащих иматиниб. По разработанной и валидированной методике количественного определения иматиниба в плазме крови человека методом ВЭЖХ проведен анализ образцов плазмы крови добровольцев после приема тестируемого и референтного препаратов. Рассчитаны основные фармакокинетические параметры, на основании которых сделано заключение о биоэквивалентности нового воспроизведенного лекарственного препарата на основе иматиниба. Данные настоящего исследования войдут в досье на регистрацию нового препарата на территории РФ.

### Список литературы

1. Шохин И.Е., Раменская Г.В., Медведев Ю.В., Ярушок Т.А., Шамаль Л.Л. Определение иматиниба в плазме крови пациентов методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектором // Сорбционные и хроматографические процессы, 2013.– Т.13.– Вып.2.– С.220–228.
2. Леонов К.А. Определение иматиниба в плаз-

*ме крови // Интеграция науки, образования и производства – основа реализации Плана нации (Сагиновские чтения №7): труды международной научно-практической конференции: в 5 т., Караганда, 2015.– Караганда: КарГТУ, 2015.– Т.3.– С.305–307.*