

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Ращенко Андрея Игоревича «Фармакокинетические свойства нового обезболивающего средства производного бензимидазола», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы.

Основными проблемами применения опиоидных анальгетиков являются такие явления как респираторная депрессия, толерантность к обезболивающему действию и развитие наркотической зависимости. Многочисленные литературные данные позволяют заключить, что агонисты каппа-опиоидных рецепторов являются перспективной группой соединений при создании новых эффективных обезболивающих лекарственных препаратов без побочных эффектов, характерных для агонистов μ -опиоидных рецепторов. В связи с этим работа А.И. Ращенко по изучению фармакокинетических свойств нового конденсированного производного бензимидазола является весьма актуальной.

Новизна исследования

Впервые разработан метод количественного определения соединения РУ-1205 в биологических тканях, исследованы фармакокинетические свойства при внутривенном, пероральном и подкожном путях введения у крыс и определены основные параметры распределения и элиминации изучаемого вещества. Рассчитаны величины абсолютной биодоступности соединения при внесосудистых путях введения, изучены возможные процессы биотрансформации производного имидазобензимидазола. Впервые экспериментально определена зависимость фармакодинамических свойств соединения РУ-1205 от его фармакокинетики в плазме крови, оценены фармакокинетические свойства таблеток, покрытых оболочкой, капсул при пероральном пути введения, а

также лиофилизата при внутривенной и подкожной инъекции соединения РУ-1205. Рассчитаны параметры относительной биодоступности лекарственных форм изучаемого вещества.

Научная и практическая значимость

Автором разработан оригинальный селективный и чувствительный метод количественного определения, валидация которого осуществлена в соответствии с руководством по валидации биоаналитических методов. Получены данные о фармакокинетических процессах соединения РУ-1205 в организмах крыс и кроликов. Так, было показано, что циркуляция изучаемого вещества в плазме крови кроликов происходит на протяжении 12 часов исследования. Установлен принципиальный параметр – абсолютная биодоступность субстанции изучаемого вещества при пероральном и подкожном путях введения. При пероральном пути введения данный параметр составляет порядка 37 %, а при подкожном – 49 %. Для сравнения буторфанола тартрат – препарат применяемый на сегодняшний день в клинике – характеризуется абсолютной биодоступностью при пероральном введении равной 5 %. Из чего можно сделать вывод, что исследуемое соединение РУ-1205 выгодно отличается по данному фармакокинетическому показателю от современных препаратов выбора при лечении болевого синдрома. Определена взаимосвязь между фармакокинетическими и антиноцицептивными свойствами соединения РУ-1205, а также получены данные о возможных путях его метаболизма. По результатам этих исследований можно предположить возможное наличие активных метаболитов. При введении соединения РУ-1205 в виде лекарственных форм в сравнении с субстанцией было установлено, что таблетки, покрытые оболочкой, капсулы и лиофилизат не уступают по фармакокинетическим параметрам субстанции. Относительная биодоступность соединения РУ-1205 в виде лекарственных форм составляет порядка 100 %, на основании чего их можно рекомендовать для дальнейших исследований.

Следует отметить, что диссертационная работа выполнена по ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской

Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» в рамках госконтракта № 11411.1008700.13.090 от 13.09.2011 по теме «Доклинические исследования лекарственного средства с каппа-опиоидной агонистической активностью на основе производного имидазобензимидазола».

Общая характеристика работы

Диссертация А.И. Ращенко изложена в соответствии с современными требованиями и изложена на 107 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов и списка литературы, включающего 22 отечественных и 113 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 20 рисунками.

Во введении автор аргументирует актуальность исследования фармакокинетических свойств нового обезболивающего средства с каппа-опиоидным агонистическим механизмом действия, четко формулирует цель и задачи, приводит данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы, методологию и методы исследования, внедрение результатов, связь темы исследования с проблемным планом фармацевтических наук, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, представляет положения выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы на тему: «Фармакодинамика и фармакокинетика каппа-агонистов». Подробно рассмотрена фармакология селективных и парциальных агонистов каппа-опиоидных рецепторов. Представлены фармакокинетические свойства известных каппа-агонистов и конденсированных производных бензимидазола.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов диссертационного исследования, которые полностью соответствуют рекомендациям «Руководства по проведению доклинических исследований фармакокинетики лекарственных средств» В.П. Жердева.

В 3-й главе приведены экспериментальные данные, полученные при изучении фармакокинетических свойств субстанции соединения РУ-1205

при внутривенном, пероральном и подкожном путях введения. Установлено, что изучаемое вещество активно распределяется по органам и тканям организма крыс. Соединение РУ-1205 циркулирует в плазме крови крыс и кроликов на протяжении 12 часов. При биотрансформации соединения РУ-1205 образуется 7 метаболитов, которые являются продуктами реакций окисления. Экскреция изучаемого вещества происходит на протяжении 3-4 суток. Было показано, что наблюдается корреляция между фармакокинетическими и обезболивающими свойствами изучаемого вещества.

Четвертая глава посвящена экспериментальному изучению фармакокинетических свойств пероральных и инъекционных лекарственных форм соединения РУ-1205. Было показано, что фармакокинетические параметры субстанции изучаемого вещества и его лекарственных форм не имеют существенных различий.

В пятой главе приводится подробное обсуждение полученных результатов, их сопоставление с литературными данными.

Диссертация завершается 9 выводами, основанными на результатах анализа полученных данных. Автореферат отражает основные положения диссертации. По результатам исследования опубликовано 16 работ, в том числе 3 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ.

Диссертационная работа не вызывает принципиальных возражений. В то же время хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Мидазолам используется в стандартных методиках при определении CYP3A1 у людей. Почему в вашем исследовании данный препарат применяется для определения других изоформ системы CYP450?
2. С чем связаны межвидовые различия в фармакокинетических свойствах на разных видах животных?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация А.И. Ращенко «Фармакокинетические свойства нового обезболивающего средства производного бензимидазола», представленной на соискание ученой степени кандидата

фармацевтических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является законченным исследованием. По актуальности темы, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертационная работа А.И. Ращенко полностью соответствует современным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор достоин присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук по

Специальности 14.03.06 –фармакология,

клиническая фармакология, профессор

заведующий кафедрой

фармакологии ГБОУ ВПО КубГМУ

Минздрава России,

член-корреспондент РАН,

профессор

П.А. Галенко-Ярошевский

г. Краснодар, ул. Седина, 4

Телефон: +7 (861) 262 34 99

Адрес электронной почты: kubfarma@rambler.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования.

1. Влияние пропранолола, амиодарона и верапамила на функциональную активность рецепторов цнс, сопряженных с g-белками / Уваров А.В., Туровая А.Ю., Галенко-Ярошевский П.А., Духанин А.С., Каде А.Х. /

Фундаментальные исследования. 2014. № 4-1. С. 167-172;

2. Влияние сочетания местнообезболивающего вещества ру-1117 с визитон-пэг на ультраструктуру эндотелия роговицы при переднекамерной анестезии глаза / Киселев А.В., Галенко-Ярошевский П.А., Сахнов С.Н., Заболотный А.Г., Кириченко Е.Ю., Логвинов А.К. / Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013. № 4 (48). С. 39-43;

3. Влияние композиции «инокаин + визитон-пэг», обладающей выраженной местно-анестезирующей активностью, на трансмембранные ионные токи изолированных нейронов / Лисицына Н.П., Киселев А.В., Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Галенко-ярошевский П.А. / Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 2. С. 88-93;

4. Влияние Пропранолола, Амиодарона И Верапамила На Функциональную Активность Рецепторов ЦНС, Сопряженных С Ионными Каналами / Туровая А.Ю., Уваров А.В., Галенко-Ярошевский П.А., Духанин А.С., Каде А.Х. / Фундаментальные исследования. 2013. № 12-2. С. 344-349;
Влияние бензофуурокаина на активность калликреин-кининовой, иммунной и эндотелиальной систем при генерализованном пародонтите в эксперименте / Бедросова К.А., Галенко-ярошевский П.А., Попков В.Л., Сукоян Г.В. / Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 6. С. 25-28.