

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу 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 исследования**

В клинике, как правило, применяются наркотические обезболивающие препараты, которые неселективно действующие на различные подтипы опиоидных рецепторов и обладающие рядом серьезных нежелательных реакций. Кроме того, при длительном использовании опиоидных анальгетиков развивается толерантность к обезболивающему эффекту. В связи с этим, большое значение имеет разработка опиоидных обезболивающих средств, не вызывающих побочные эффекты, которые развиваются при активации  $\mu$ -рецепторов. К подобным веществам относятся соединения, обладающие каппа-агонистической активностью. Для оценки фармакодинамических свойств разработанных лекарственных средств, важно знать их фармакокинетические параметры, определяющие процессы всасывания, распределения лекарственных веществ по органам и тканям, а также метаболизма и их элиминации. Поэтому, экспериментальные исследования, позволяющие выработать подходы к изучению фармакокинетики нового каппа-селективного анальгетика, являются актуальными

**Целью работы** явилось исследование фармакокинетических свойств нового обезболивающего вещества РУ-1205 и его лекарственных форм.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с Федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ 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 морфолиноэтилимидазобензимидазола».

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов и списка литературы, включающего отечественные и зарубежные источники. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 20 рисунками и списка литературы, включающего 22 отечественных и 113 зарубежных источников.

Во введении автором обоснована актуальность создания и экспериментального исследования агонистов каппа-опиоидных рецепторов в качестве эффективных и безопасных обезболивающих средств, четко сформулированы цель, задачи исследования, приведены данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы, методология и методы исследования, внедрение результатов исследования, связь темы исследования с проблемным планом фармацевтических наук, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, представлены положения выносимые на защиту.

В 1-й главе изложены современные представления о фармакологической активности агонистов каппа-опиоидных рецепторов, а также об их фармакокинетических свойствах. Представлен спектр фармакокинетических свойств конденсированных производных бензимидазола.

2-я глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования, включая описание и характеристику используемых соединений, экспериментальных животных, документов и стандартов, а также методов изучения фармакокинетических свойств субстанции и лекарственных форм изучаемого вещества.

В 3-й главе автором приведены экспериментальные данные по изучению фармакокинетических свойств субстанции изучаемого вещества, а также приведены расчеты фармакокинетических параметров соединения РУ-

1205 и результаты распределения соединения по органам и тканям крыс, с изучением его экскреции и возможных путей метаболизма.

В 4-й главе описаны результаты изучения фармакокинетических свойств лекарственных форм соединения РУ-1205.

В 5-я глава (обсуждение результатов) является самостоятельным разделом диссертации, где автор подробно анализирует полученные результаты.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Степень обоснованности научных положений и проведенных исследований, подтверждается использованием в качестве теоретической и методологической базы фундаментальных научных трудов российских ученых (Жердев В.П., Звартау М.В., Каркищенко Н.Н., Кукес В.Г. и др.), а также зарубежных исследователей (Aldrich, V.J., Babu, K.M., Mogil, J.S. et al.), развивающие фармакокинетические и фармакодинамические подходы к созданию новых эффективных обезболивающих лекарственных средств.

В ходе исследования диссертантом использовано 135 источников, включая опубликованные отечественные и зарубежные научные труды, монографии, статьи из периодических изданий, а также руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

В диссертационной работе автором использованы современные методики сбора и обработки исходных данных, полученных на достаточном количестве экспериментальных животных. Методы изучения соединения РУ-1205 и его фармакокинетики соответствуют руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Все основные положения диссертационной работы аргументированы и дают основания для дальнейших изучения лекарственных форм с соединением РУ-1205. Выверенные цифровые материалы таблиц и построенных графиков достоверны и не вызывают сомнений.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечена грамотным использованием комплекса подходов к изучению фармакокинетики нового соединения РУ-1205 и подтверждается большим объемом экспериментов, выполненных на большом количестве крыс и кроликов, а также выбором адекватных параметрических и непараметрических критериев для статистической обработки результатов. Анализ полученных результатов и выводов диссертационной работы Ращенко А.И. показывает, что они отличаются научной новизной, которая заключается в том, что впервые разработан метод количественного определения, валидация которого осуществлена в соответствии с международными стандартами. В работе убедительно доказано, что реализация анальгетического эффекта соединения РУ-1205 связана с его способностью проникать через ГЭБ и оказывать влияние на каппа-опиоидные рецепторы. Несомненным достоинством является то, что фармакокинетика разработанных твердых и инъекционной лекарственных форм на основе исследуемого соединения РУ-1205 сопоставимы с фармакокинетикой его субстанции.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Теоретическая значимость работы Ращенко А.И. заключается в том, что проведен системный анализ фармакокинетического изучения соединения РУ-1205 при различных путях его введения в организм экспериментальных животных, а также определены взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами исследуемого вещества. Практическая значимость полученных автором результатов заключается в том, что представленные в диссертации научные положения и результаты с данными о фармакокинетике нового агониста каппа-опиоидных рецепторов используются в лекционном материале на фармацевтических кафедрах Волгоградского ГМУ. А разработанный автором метод количественного определения соединения РУ-1205 используется в работе некоторых российских НИИ и ВУЗов.

## **Общая оценка содержания и оформления диссертации**

Автореферат отражает все основные положения диссертации, по материалам которой опубликовано 16 печатных работ. Цель, поставленная в диссертации достигнута, поэтому данное исследование можно считать завершённым. Отмечая теоретическую и практическую значимость диссертационного исследования А.И. Ращенко необходимо отметить следующие недостатки. Некоторые из них нуждаются в комментариях соискателя.

1. При оценке результатов фармакокинетических параметров нового обезболивающего средства РУ-1205 - производного бензимидазола в условиях *in vivo* целесообразно было бы сопоставить их с результатами биофармацевтических исследований, проводимых в условиях *in vitro*, с определением корреляционной зависимости между скоростью всасывания и скоростью растворения соединения РУ-1205, так как метод оценки скорости растворения служит основным методом определения эффективности высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы.

2. При изучении фармакокинетики твердых лекарственных форм (таблеток, покрытых оболочкой и капсул), содержащих в своем составе соединение РУ-1205 определены значения относительной биодоступности по отношению к субстанции, превышающее 100%. Чем это можно объяснить?

3. При сравнительном анализе фармакокинетических параметров инъекционной лекарственной формы - лиофилизата с соединением РУ-1205 и субстанции с данным веществом при подкожном их введении кроликам следовало бы подробнее пояснить способ разведения лиофилизата и способ введения субстанции с указанием природы растворителя и его концентрации.

4. По тексту работы встречаются повторы, орфографические и стилистические ошибки, неудачные выражения, а также не совсем корректные названия к рисункам.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным  
положением о порядке присуждения ученых степеней**

Таким образом, диссертационная работа Ращенко Андрея Игоревича на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Фармакокинетические свойства нового обезболивающего средства производного бензимидазола» является научно-квалификационной работой в которой содержится решение задачи, связанной с изучением фармакокинетических свойств нового обезболивающего активного соединения РУ-1205 - производного бензимидазола и содержит положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в фармакологии и отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент, доктор фармацевтических наук профессор,  
профессор кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Казанский  
государственный медицинский университет»

Минздрава России

Насыбуллина Наиля Марсовна

Подпись профессора Насыбуллиной Н.М. «заверяю»

Ученый секретарь Ученого совета

ГБОУ ВПО «КазГМУ», к.м.н.

О.Р. Радченко

г. Казань, ул. Бутлерова 49

Телефон: +7 (843) 236-06-52

Адрес электронной почты: [nelya@kcn.ru](mailto:nelya@kcn.ru)

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Контроль качества лекарственной формы напроксена наружного применения / Эль Али Ф.А., Насыбуллина Н.М., Салахов И.А. // «Фармация», М., № 1.-2009. С. 6-8.;
2. Изучение общетоксического действия мелоксикама в опытах на животных / Мустафин Р.А., Насыбуллина Н.М., Га-зеев И.А. // «Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана». – Казань, 2009. – т.197. – С.287-292;
3. Доклинические исследования в создании лекарственных форм нестероидной структуры / насыбуллин Н.М., Эль Али Ф.А., Мустафин Р.А. // журн. «Клиническая фармакология и терапия» - Мат. 2-й Межд. конф. «Информация о лекарственных средствах – качественному использованию лекарств». – «ГЭОТАР – Медиа», М.- 2010.-т.19.- № 6. – С. 73-74.
4. Оценка биофармацевтической доступности различных лекарственных веществ / Насыбуллина Н.М. // Научный журнал «Новый университет», серия «Вопросы естественных наук». – Йошкар-Ола, 2012. - № 1. – С. 27-29.