

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Батищевой Галины Александровны на диссертационную работу Зенковой Елены Андреевны «Доклиническое исследование соединения Г-104-ненаркотического анальгетика на основе производных изохинолина и гексановой кислоты», представленную 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,
14.04.01.- технология получения лекарств

Актуальность избранной темы диссертации

В клинической практике болевой синдром встречается достаточно широко, являясь междисциплинарной медицинской проблемой. Обращение пациентов с болевым синдромом возможно в клинике внутренних болезней, в неврологии, ревматологии, стоматологии, в хирургической практике. Фармакологическая коррекция болевого синдрома в клинической медицине проводится с помощью наркотических и ненаркотических анальгетиков, миорелаксантов, антидепрессантов, антиконвульсантов, однако каждая группа препаратов имеет риск проявлений неблагоприятных побочных реакций, что может ограничивать их прием. Поиск новых соединений, обладающих высокой анальгетической активностью и безопасностью, сохраняет свою актуальность.

Научные исследования в области экспериментальной фармакологии делают перспективным синтез препаратов на основе производных изохинолина и аминоксепановой кислоты, поскольку предварительные работы показали их анальгетический эффект и снижение специфической токсичности.

Диссертационное исследование, посвященное изучению анальгетической активности и безопасности соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксепановой кислоты под лабораторным шифром Г-104, является актуальным и своевременным.

Важное значение для клинического применения также имеет путь введения препарата, определяющий его биодоступность. Целью исследования было выполнение доклинической фазы нового перспективного лекарственного соединения, обладающего обезболивающим действием с разработкой на его основе капсульной формы.

Название работы соответствует поставленной цели. Задачи исследования сформулированы с учетом сравнительного изучения анальгетической активности соединения Г-104 с оценкой его острой токсичности, фармакокинетики и фармакодинамики капсулированной лекарственной формы.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые в ходе доклинического исследования показано высокая анальгетическая активность препарата Г-104 на стандартных моделях центральной и периферической боли, которая превосходит по эффективности действие препаратов «кеторолак» и «трамадол».

Впервые установлено, что новое соединение Г-104 не имеет неблагоприятных побочных реакций, характерных для наркотических анальгетиков (угнетающее действие на центральную нервную систему). На соединение Г-104 не формируется синдром отмены и толерантность к обезболивающему действию. Соединение Г-104 не оказывает существенного влияния на органы кровообращения и дыхания, для него характерна низкая токсичность.

Важной характеристикой нового анальгетика является отсутствие негативного влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Автором получены данные по фармакокинетике Г-104, определена его биодоступность при пероральном пути введения, разработана капсульная форма с оптимальным соотношением вспомогательных веществ. В работе рассчитана эффективная доза для человека для продолжения клинических исследований.

Научная новизна выполненного исследования послужила основанием для оформления заявки на изобретение.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Полученные данные имеют перспективное значение для разработки новых лекарственных препаратов на основе изученного соединения и создания лекарственной формы для перорального приема.

В результате экспериментального исследования на различных моделях показано анальгезирующее действие соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксепановой кислоты, при этом автором доказано отсутствие значимых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Разработанная капсульная форма и сведения о фармакокинетике и фармакодинамике соединения Г-104 дают возможность для проведения дальнейших клинических исследований по созданию отечественного ненаркотического анальгетика на основе производных оксепановой кислоты.

Результаты диссертации используются в лекционных курсах и практических занятиях кафедры фармакологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А.Вагнера; на кафедре фармации Алтайского государственного медицинского университета.

Методические подходы при выполнении экспериментальных исследований внедрены в работу ЦНИЛ Пермского государственного медицинского университета.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов определяется достаточным объемом экспериментальных исследований с использованием различных моделей, оценкой показателей фармакокинетики, изучением острой токсичности. В работе использовано высокотехнологичное оборудование, включая ВЭЖХ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием параметрических и непараметрических критериев, дисперсионного анализа.

Оценка содержания диссертации

Материалы диссертации изложены на 144 страницах машинописного текста, включают введение, обзор литературы; 5 глав собственных исследований, выводы, список литературы, включающий 208 источников, из которых 120 иностранных авторов.

Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, вытекающие из этого цель и задачи.

В первой главе в обзоре литературы автор подробно анализирует данные предшествующих исследований отечественных и зарубежных авторов о современных подходах к обезболиванию. В обзоре подчеркивается необходимость дальнейшего поиска новых лекарственных соединений, обладающих анальгезирующим действием, на экспериментальных моделях болевого синдрома.

Во второй главе представлен дизайн исследования, представляющий описание экспериментов, выполненных на 300 белых половозрелых крысах и свинках с использованием моделей оценки двигательной и мышечной активности, определения координации движений и возбудимости. Анальгезирующий потенциал у животных определяли на основе теста «уксусные корчи» и «отведения хвоста от луча света». На модели кашля оценивали противокашлевое действие соединения Г-104.

Методические подходы при выполнении исследования включали оценку дыхательной депрессии с определением амплитуды и частоты дыхания, возможность проявления синдрома отмены на модели с налоксоном, регистрацию ЭКГ при изучении влияния препарата на сердечно-сосудистую систему. Изучение острой токсичности проводилось у двух видов животных (крысы и морские свинки) при введении в диапазоне доз от 2000 мг/кг до 6000 мг/кг с расчетом интегрального показателя условной широты терапевтического действия как отношение LD_{50} к ED_{50} .

Для разработки лекарственной формы были изучены физико-химические и технологические свойства исходной субстанции.

Критерии статистической обработки данных подтверждают достоверность и объективность полученных результатов,

В третьей главе автор приводит результаты определения анальгетических эффектов соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил)

аминогексановой кислоты. При этом доказано, что в тесте «уксусные корчи» соединение Г-104 превосходит кеторолак и трамадол, а в условиях механического раздражения хвоста превосходит препараты сравнения в 1,7 и 3,8 раз соответственно. Автором приводятся сведения о механизме обезболивающего действия с участием серотонинергической системы при отсутствии опиоидного, дофаминергического и холинергического компонента.

Глава четвертая содержит сведения по результатам исследований, направленных на оценку нежелательных эффектов соединения Г-104. Это позволило сделать заключение об отсутствии влияния на дыхательную, сердечно-сосудистую систему и желудочно-кишечный тракт.

Соединение Г-104 также не обладает дополнительным противокашлевым действием, характерным для наркотических анальгетиков.

Глава пятая отражает результаты изучения острой токсичности, что обоснованно позволило отнести изучаемое соединение 6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил) аминогексановой кислоты к V классу практически нетоксичных веществ по классификации Hodge H., 1975 и VI классу опасности как малоопасное вещество согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Глава шестая посвящена вопросам разработки капсульной формы с указанием технологических свойств фармацевтических композиций Г-104 в сравнении с субстанцией. В работе представлены фармакокинетические показатели ($T_{1/2}$, AUC, C_{max} , K_{el}) соединения Г-104 в составе различных фармацевтических композиций. Это послужило обоснованием для определения состава компонентов, включая Г-104 и гидроксипропилцеллюлозу, который обладает оптимальным фармакокинетическим профилем и выраженным анальгезирующим эффектом.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными.

Автореферат отражает содержание диссертации, материалы которой опубликованы в 7 печатных работах, из них 3 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для изложения основных результатов диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) Каковы перспективы дальнейшей разработки соединения Г -104 для проведения клинических исследований ?
- 2) Какова стоимость получения субстанции соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил) аминогексановой кислоты под лабораторным шифром Г-104 для промышленной разработки ?
- 3) Возможно создание лекарственной формы для парентерального введения, чтобы применять у тяжелых пациентов реанимационных отделений ?

Предлагаемые вопросы не умаляют достоинства выполненного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Зенковой Елены Андреевны «Доклиническое исследование соединения Г-104-ненаркотического анальгетика на основе производных изохинолина и гексановой кислоты», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи для научной специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, 14.04.01.- технология получения лекарства – разработка новых лекарственных препаратов, оказывающих анальгезирующее действие, что имеет важное народно-хозяйственное значение и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. (в редакции от 21.04.2016 г. № 355), предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, 14.04.01 - технология получения лекарства, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология,
профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России

Г.А. Батищева

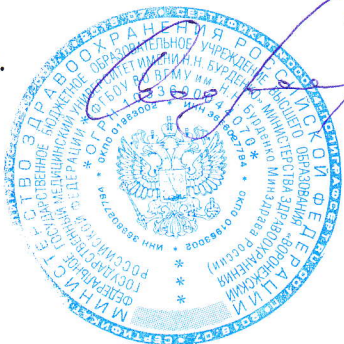
394005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Email: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473) 259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:

Начальник УК ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

«25» сентября 2017 г.

С.И. Скорынин



Список работ проф. Батищевой Г.А.

1. Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Проскуренок А.М., Сильчева С.К. Анализ современных подходов к решению проблемы диагностики и лечения лекарственной аллергии // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2012. - Т. 11. - № 3. - С. 721-727.
2. Поединок Е.Ю., Батищева Г.А., Чернов Ю.Н. Анализ современных подходов к решению проблемы болевого синдрома: патогенез, клинические проявления, фармакологическая коррекция // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2013. - Т. 12. - № 2. - С. 411-415.
3. Сомова М.Н., Музалевская Е.Н., Николаевский В.А., Бузлама А.В., Батищева Г.А., Чернов Ю.Н. Лекарственно-индуцированные поражения печени и вопросы их фармакологической коррекции // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2013. - Т. 76. - № 9. - С. 38-43.
4. Бузлама А.В., Чернов Ю.Н., Музалевская Е.Н., Николаевский В.А., Батищева Г.А. Экспериментальная модель эвристических решений для выявления психотропной активности лекарственных веществ // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015. - Т. 78, №9 (Приложение). - С. 13-14.
5. Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Копылов Е.Н. Современные возможности терапии тендинопатий с использованием комплексного гомеопатического препарата Траумель С // Фарматека. - 2016. - № 19 (332). - С. 78-82

доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология,
профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России

Г.А. Батищева

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:
Начальник УК ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

« 25 » сентября 2017 г.

С.И. Скорынин

