

«Утверждаю»

Заместитель директора по
научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Научно-
исследовательского института
фармакологии
имени В.В. Закусова» д.м.н.,
профессор

_____ Е.А. Вальдман

« ____ » _____ 2014 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации 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 диссертационного исследования.

Наиболее часто в клинической практике используют наркотические обезболивающие препараты, которые неселективно действуют на различные подтипы опиоидных рецепторов. Однако, данные средства обладают рядом серьезных нежелательных реакций таких как: развитие привыкания, эйфория, угнетение дыхательного центра и седация. Также при длительном использовании опиоидных анальгетиков развивается толерантность к обезболивающему эффекту. Для оценки фармакодинамических параметров новых лекарственных препаратов, принципиально важно знать их фармакокинетические свойства. Таким образом, актуальность исследовательской работы А.И. Ращенко, направленной на изучение фармакокинетических свойств нового обезболивающего вещества под лабораторным шифром РУ-1205 с установленной каппа-агонистической активностью не вызывает сомнений.

Работа выполнена в рамках 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».

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.

В диссертационном исследовании автором впервые разработан метод количественного определения соединения РУ-1205 в биологических тканях, исследованы фармакокинетические свойства при внутривенном, пероральном и подкожном путях введения у крыс, при этом определены основные параметры распределения и элиминации изучаемого вещества. Впервые были рассчитаны величины абсолютной биодоступности соединения при внесосудистых путях введения были 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. Определены параметры относительной биодоступности лекарственных форм изучаемого вещества

Научная и практическая значимость исследования.

Получены данные о фармакокинетических процессах соединения РУ-1205 в организмах крыс и кроликов. Установлены принципиальные параметры – абсолютная биодоступность субстанции изучаемого вещества и относительная биодоступность его лекарственных форм при внутривенном, пероральном и подкожном путях введения. Определена взаимосвязь между фармакокинетическими и антиноцицептивными свойствами соединения РУ-1205, а также получены данные о возможных путях его метаболизма.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации.

В диссертационной работе Ращенко А.И. использованы современные информативные методические подходы исследования фармакокинетических свойств производного бензимидазола. Полученные данные подтверждаются выбором различного вида экспериментальных животных. В работе используются современные методы, рекомендованные «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств», раздел «методические рекомендации по проведению доклинических исследований фармакокинетики лекарственных средств» составленных А.А. Фирсовым, В.П. Жердевым, Ю.А. Портным, Г.Б. Колывановым, А.А. Литвиным, Е.Ю. Бармановой (под редакцией А.Н. Миронова).

Обработка результатов экспериментального исследования проведена с использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 107 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 20 рисунком. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов (глава 2), экспериментальных исследований (3-4 глава), обсуждения результатов (5 глава), выводов и списка литературы, включающего 22 отечественных и 113 зарубежных источников.

Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационного исследования, четкие цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы, положения выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, связь темы работы с проблемным планом фармацевтических наук, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора.

В диссертации автором проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы по изучению фармакологической активности и фармакокинетических свойств известных селективных и порционных агонистов каппа-опиоидных рецепторов. Описаны и проиллюстрированы результаты фармакокинетических свойств соединения РУ-1205. Изучена длительность циркуляции изучаемого вещества в плазме крови крыс и кроликов, распределение,

а также процессы экскреции соединения РУ-1205. Исследованы возможные процессы метаболизма и зависимость обезболивающего эффекта изучаемого соединения от его фармакокинетических свойств. Определены фармакокинетические параметры инъекционной (лиофилизат) и пероральных (таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы) лекарственных форм. Рассчитаны абсолютная и относительная биодоступность соединения РУ-1205.

Результаты диссертационного исследования обсуждаются в полном объеме.

Диссертация завершается 9 выводами, основанными на полученных данных и результатах их анализа.

Есть одно замечание по работе, связанное с определением автором максимальной концентрации РУ-1205 через 5 минут после его внутривенного введения животным. Следует отметить, что как таковой максимальной концентрации соединения после его болюсного внутривенного введения не существует, а существует понятие кажущейся величины $C_{\max}$ при внутривенном введении - это пересечение фармакокинетической кривой с осью ординат. Данное замечание не носит принципиального характера и не влияет на высокую оценку проделанной работы.

Рекомендации по использованию полученных результатов

Результаты и методические разработки, представленные в диссертации А.Н. Ращенко могут быть использованы в научно-исследовательской работе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», а также других учреждений, занимающихся фармакокинетическими и биофармацевтическими исследованиями при создании новых лекарственных препаратов.

Результаты теоретических и практических разработок автора целесообразно включить в программы преподавания курсов фармакологии в разделе «фармакокинетика» в медицинских университетах страны.

Заключение.

Диссертация Ращенко Андрея Игоревича «Фармакокинетические свойства нового обезболивающего средства производного бензимидазола» является научно-

квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с изучением фармакокинетики и биофармации нового фармакологически активного соединения РУ-1205 - производного морфолиноэтилимидазобензимидазола - в эксперименте, имеющей существенное значение для развития фармакологической науки в РФ.

По актуальности, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа А.Н. Ращенко полностью соответствует критериям, указанным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Правительством Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., которым должны соответствовать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 -фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» 6 октября 2014 г., протокол №4.

Заведующий лабораторией фармакокинетики
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.
Закусова» д.м.н., профессор, заслуженный деятель
науки РФ

В.П. Жердев

Подпись В.П. Жердева заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ Фармакологии
имени В.В. Закусова», к.б.н.

В.А. Крайнева

125315 г. Москва, ул. Балтийск тел. (495) 601-21-
57, (499)-151-18-81 Адрес электронной почты:
Zherdevpharm@mail.ru, Zakusovpharm@mail.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Экспериментальная фармакокинетика препарата дилепт / Жердев В.П., Бойко С.С., Месонжник Н.В., Апполонова С.А., Родченков Г.М., Островская Р.У., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. / Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72. № 3. С. 16-21;
2. Сравнительная фармакокинетика дигидрокверцетина у крыс после введения внутрь в виде субстанции и липосомального препарата фламена d / Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Сариев А.К., Виглинская А.О., Геккиев Б.И., Григорьев А.М., Горлов В.В. / Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73. № 1. С. 23-25;
3. Разработка методов хроматомасс-спектрометрического определения нового оригинального антипсихотика дилепта / Архипенко Н.В., Апполонова С.А., Соболевский Т.Г., Родченков Г.М., Бойко С.С., Колыванов Г.Б., Бастрыгин Д.В., Жердев В.П. / Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. № 5. С. 53-56;
4. Сравнительная фармакокинетика и относительная биодоступность препаратов, содержащих магний / Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Солодахин А.В., Бурмистров В.А. / Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73. № 12. С. 28-30;
Фармакокинетика гимантана у крыс / Литвин Е.А., Бастрыгин Д.В., Колыванов Г.Б., Алексеев К.В., Жердев В.П. / Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74. № 11. С. 24-28.