

АННОТАЦИЯ

проекта "Разработка лекарственных препаратов
для эпibuльбарной и внутрикамерной анестезии глаза"

Предлагаемый проект связан со следующими государственными программами и постановлениями, принятыми в Российской Федерации:

– *Государственная программа "Развитие науки и технологий" на 2012 – 2020 годы "Живые системы"*.

Подпрограмма 2 "Прикладные проблемно-ориентированные исследования и развитие научно-технического задела в области перспективных технологий". Основное мероприятие 2.1. Финансирование прикладных исследований по приоритетным направлениям науки и технологий.

Подпрограмма 3. Приоритетное направление "Медицина и здравоохранение". 3.1. Тематическая область "Поиск, разработка и исследование фармакологических мишеней и мишень-направленных биологически активных молекул". 3.1.2. Разработка новых мишень-направленных биоактивных синтетических молекул и систем доставки.

– *Приоритетные направления развития науки, технологий и техники в Российской Федерации (утв. Указом Президента РФ от 7 июля 2011 г. № 899). "Науки о жизни"*.

– *Критические технологии Российской Федерации (утв. Указом Президента РФ от 7 июля 2011 г. № 899). "Биомедицинские и ветеринарные технологии жизнеобеспечения и защиты человека и животных"*.

– *Приоритетные направления модернизации российской экономики, определенные Комиссией при Президенте Российской Федерации по модернизации и технологическому развитию экономики России. "Медицинская техника и фармацевтика"*.

Предлагаемый проект соответствует платформе "Фармакология".

Актуальность исследования. Проблема боли рассматривается как одна из наиболее актуальных, имеющая не только медицинское, но и социально-

экономическое значение.

Согласно современным представлениям о патогенезе соматогенных и болевых импульсов и патогенетических принципах их лечения, основным методом предупреждения и купирования боли является применение лекарственных средств (ЛС), в том числе местноанестезирующих.

Известно, что местная анестезия имеет определенные преимущества перед общим обезболиванием, важнейшими из которых являются отсутствие присущих для общего обезболивания серьезных физиологических сдвигов; в условиях местной анестезии возможен контроль реакций организма на операционный стресс и боль.

Местная анестезия находит широкое применение в различных клиниках хирургического профиля, в том числе офтальмологических, и является неотъемлемым анестезиологическим пособием при проведении различных оперативных вмешательств.

Известно, что в офтальмохирургии нередко имеют место ситуации, когда эпibuльбарная анестезия не позволяет проводить оперативные вмешательства на переднем сегменте глаза (например, по поводу катаракты) из-за подвижности глазного яблока, чувствительности при натяжении цинновых связок, прикосновениях к радужке и её пролапсе, введении миотиков в переднюю камеру глаза (ПКГ), что инициирует необходимость прибегать к внутрикамерной анестезии (ВКА). При этом местные анестетики (МА) – ди-каин, лидокаин, бупивакаин и др., используемые как самостоятельно, так и в сочетании с вискоэластиками, могут вызывать повреждение эндотелия роговицы, влекущие за собой дистрофические изменения и снижение прозрачности последней.

В конце XX столетия в мире, включая Россию, наметился застой в поиске и разработке новых МА. Последним из МА в клинике появился левобупивакаин (12 лет назад). В настоящее время даже на стадии клинических испытаний нет ни одного МА. Практически "второе рождение" переживают старые препараты – 2-хлорпрокаин (создан 60 лет назад) и артикаин (40 лет

назад).

Кроме того, имеющиеся в распоряжении практических врачей МА не всегда оказывают обезболивающее действие достаточной глубины и продолжительности, могут вызывать различные побочные эффекты, нередко связанные с малой шириной терапевтического действия, явления непереносимости. Это диктует необходимость разработки новых, более эффективных и безопасных МА.

В случае внедрения разрабатываемых ЛС для эпibuльбарной и ВКА глаза в офтальмологическую практику они могут составить конкуренцию дикаину, лидокаину и оксибупрокаину (инокаину) как в России, так и в мире; возможен их экспорт.

Ожидаемая бюджетная эффективность от реализации результатов предлагаемого проекта будет состоять из следующих элементов: увеличение бюджетных доходов (налоговых поступлений) в результате расширения производства на предприятиях отечественной фармацевтической промышленности; бюджетные доходы за счет регистрации предлагаемых МА, лицензирования, патентования и т. п.; уменьшение расходов государственных лечебных учреждений на лечение пациентов с офтальмологическими заболеваниями при использовании разрабатываемых препаратов. Срок окупаемости проекта может составить 3 – 5 лет после получения разрешений на применение разрабатываемых ЛС и организации их промышленного производства.

Опытно-промышленное и промышленное производство разрабатываемых препаратов возможно при привлечении предприятий отечественной фармацевтической промышленности как исполнителей.

Полученные результаты исследований по предлагаемому проекту позволят Российской Федерации внести существенный вклад в развитие современной фармакологии и повысить эффективность лечения офтальмологических больных.

Степень готовности проекта. К настоящему времени проведены доклинические исследования местноанестезирующей активности и других био-

логических свойств предлагаемых ЛС, за исключением их фармакокинетики и безопасности; разработка лекарственных форм не проводилась.

Исследования фармакокинетики, безопасности предлагаемых МА, разработка их лекарственных форм, проведение клинических испытаний, регистрация препаратов и организация их промышленного производства требуют привлечения к финансированию государственных и негосударственных фондов, частного капитала и т. д.

В ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России есть необходимые кадры, имеющие должную фармакологическую, фармацевтическую и офтальмологическую подготовку, кроме того, имеется возможность привлечения к выполнению исследования по предлагаемому проекту молодых специалистов.

Научный коллектив. П.А. Галенко-Ярошевский – зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; А.М. Сампиев – зав. кафедрой фармации ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор; А.П. Галенко-Ярошевский – доктор медицинских наук, доцент; В.А. Анисимова – ведущий научный сотрудник НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, кандидат химических наук; А.В. Уваров – доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент; А.В. Киселев – зав. лабораторией "Глазного банка" Краснодарского филиала "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова" Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Финансовая модель.

1. Аренда помещений, включая электро- и водоснабжение – 1,5 млн. руб.
2. Разработка жидких лекарственных форм: глазных капель в тубиках-капельницах и ампульных растворов для ВКА – 20 млн. руб.
3. Приобретение реактивов (для синтеза соединения РУ-1117) и референтных препаратов – 1 млн. руб.
4. Приобретение вискоэластика Визитона-ПЭГ – 250 000 руб.

5. Исследования фармакокинетики РУ-1117, приготовленного на физиологическом растворе и Визитоне-ПЭГ, и его безопасности – "хронической токсичности" – 15 млн. руб.

6. Приобретение и содержание лабораторных животных – 1 млн. руб.

7. Приобретение расходных материалов для подготовки и оформления промежуточных и окончательного отчетов – 250 000 руб.

8. Приобретение лабораторной и оргтехники, офисной и лабораторной мебели – 5,5 млн. руб.

9. Заработная плата сотрудников и соисполнителей – 5 млн. руб.

10. Оплата командировочных расходов – 500 000 руб.

Таким образом, предполагаемый объем финансирования проекта – 50 млн. рублей.

Конкурентные преимущества проекта. В результате направленного скрининга 459 производных бензимидазола, синтезированных в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, выявлено соединение с лабораторным шифром РУ-1117 – дигидрохлорид 1-(3-пирролидинопропил)-2-фенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазола, которое в условиях поверхностной (эпibuльбарной) анестезии глаза кролика по обезболивающей активности и широте терапевтического действия (ШТД) в 64,8 и 3,8, 10,5 и 3,9 раза соответственно превосходит лидокаин и дикаин, взятые в качестве референтных препаратов.

Местноанестезирующее действие РУ-1117 потенцируется адреналином и вискоэластиком Визитоном-ПЭГ (протектор эпителия гелевый, содержащий 1% гидроксипропилметилцеллюлозы – ГОПМЦ): повышается обезболивающая активность и увеличивается ШТД. По этим показателям РУ-1117 превосходит сочетания дикаина, пиромекаина, лидокаина и бупивакаина (маркаина) с отмеченными адьювантами.

Соединение РУ-1117, в отличие от лидокаина и дикаина, обладает вазоконстрикторным действием, связанным с повышением в гладкомышечных клетках сосудов концентрации свободных ионов Ca^{2+} путем мобилизации их

из внутриклеточных депо по IP_3 -зависимому механизму.

В условиях ВКА сочетание РУ-1117 с Визитон-ПЭГ (В-ПЭГ) при экспозиции компонентов, составляющей 24 ч, по активности и ШТД в 689,7 и 134,2, 118,3 и 26,5 раза соответственно превосходит аналогичные сочетания лидокаина и инокаина.

Сочетание РУ-1117 (0,025% раствор) с физиологическим раствором (ФР) способно увеличивать диаметр зрачка максимально в 1,9 раза (по сравнению с исходными значениями) на 30-й мин исследования в течение 60 мин, тогда как инокаин (0,025% раствор) в принятых условиях эксперимента не вызывает существенного мидриатического эффекта. При использовании сочетаний РУ-1117 и инокаина в отмеченных концентрациях с В-ПЭГ первое из них увеличивает диаметр зрачка максимально в 2,1 раза на 30 – 50-й мин исследования в течение 80 мин, второе – максимально в 1,5 раза на 10-й мин исследования в течение 20 мин.

По данным трансмиссионной электронной микроскопии сочетание РУ-1117 с В-ПЭГ обладает значительно меньшим повреждающим действием (носящим обратимый характер) на эндотелий роговицы, чем официальный 1% раствор В-ПЭГ.

Соединение РУ-1117 при однократном подкожном (0,5% раствор) введении в 1,6 раза менее токсично, чем дикаин; в условиях внутрибрюшинного (0,5% раствор) и внутривенного (0,2% раствор) инъектирования сопоставимо с ним.

Сочетание РУ-1117 (подкожно 0,5% раствор) + мексидол (внутривенно 5% раствор, 50 мг/кг) в условиях однократного введения в 1,4 раза менее токсично, чем РУ-1117 (подкожно 0,5% раствор), взятое в "свободном" виде, при этом токсическое действие сочетания и РУ-1117, взятого отдельно, развивается однотипно.

Инновационность. Соединение РУ-1117 выявлено среди новых производных бензимидазола, которые на основе широкомасштабных исследований с использованием фармакологических, токсикологических, электрофизиоло-

гических, физико-химических, биохимических, морфологических (трансмиссионная электронная микроскопия) и математических методов определены как новый класс местноанестезирующих веществ, способных проявлять высокую обезболивающую активность как при поверхностной, так и при инфильтрационной и проводниковой анестезии, включая спинномозговую (субарахноидальную) и эпидуральную.

Новизна синтеза и результатов доклинического исследования местноанестезирующих свойств РУ-1117 в условиях эпибульбарной анестезии глаза подтверждена патентом РФ на изобретение (№ 2160265 от 10 декабря 2000 г.). В Федеральную службу по интеллектуальной собственности подана заявка (№ 2013156388, приоритет от 18.12.2013 г.) на выдачу патента на изобретение "Способ пролонгирования переднекамерной анестезии и расширения зрачка глаза в эксперименте".

Соединение РУ-1117, приготовленное на ФР и В-ПЭГ, в условиях эпибульбарной и ВКА глаза по местноанестезирующей активности и ШТД значительно превосходит лидокаин, инокаин и дикаин; при введении в ПКГ способно вызывать мидриаз; в отличие от официального 1% раствора В-ПЭГ сочетание РУ-1117 с В-ПЭГ не оказывает существенного влияния на эндотелий роговицы.

Информация о профильных публикациях, грантах и соисполнителях. По предлагаемому научному направлению (проекту) опубликовано 98 научных работ, из них в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, - 52 [включая статьи в журналах "Бюллетень экспериментальной биологии и медицины" (40) и "Химико-фармацевтический журнал" (1)], в том числе по результатам исследования фармакологических свойств РУ-1117 – 24. Получено 17 патентов РФ на изобретения, из них 1 – на РУ-1117.

Вышла в свет монография "Производные бензимидазола: местноанестезирующие свойства, механизмы действия, перспективы использования в офтальмологии" (издательство "Просвещение-Юг", 2015, 782 с.), в которой 55 – 60% материала посвящено описанию результатов исследования РУ-1117.

Материалы предлагаемого проекта не выдвигались для участия в конкурсах на получение грантов.