

ЯР

ЯРМАРКА ПРОДУКТОВЫХ РАЗРАБОТОК



Анальгетическое средство RU-1205 - агонист каппа-опиоидных рецепторов

Волгоградский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бабков Денис Александрович – д.ф.н., Директор Научного центра инновационных лекарственных средств

Москва
20 ноября 2023 года



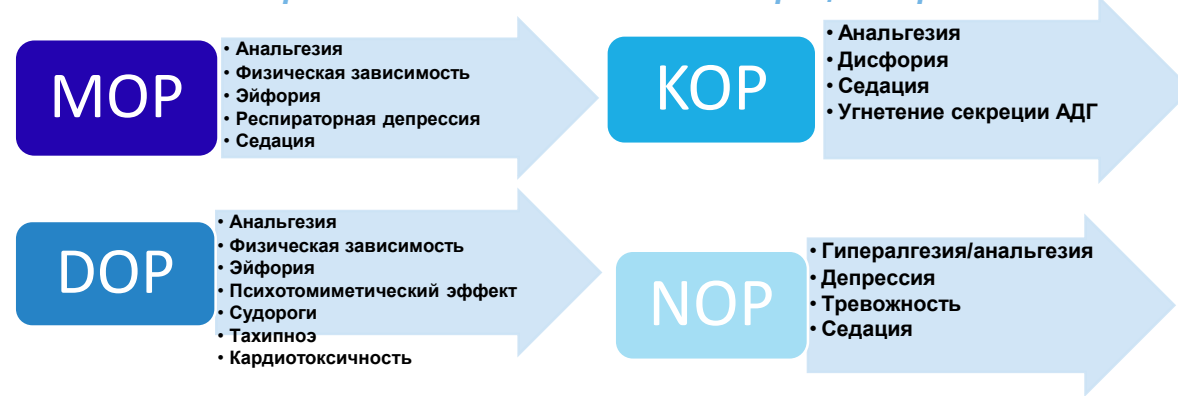
АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗРАБОТКИ



- Разработка новых анальгетических средств, позволяющих повысить эффективность и безопасность обезболивающей терапии, имеет большое социально-экономическое значение, поскольку проблемы обезболивания имеют общемедицинский характер. Наркотические анальгетики остаются «золотым» стандартом для лечения сильной боли и отличаются чрезвычайно высоким уровнем спроса, однако глобальный опиоидный кризис требует смены устоявшейся практики клинического использования традиционных опиоидов, обладающих выраженным наркогенным потенциалом.
- Для преодоления проблемы наркогенности актуальным представляется поиск селективных агонистов опиоидных рецепторов, в частности каппа-агонистов - признанных анальгетиков с низким потенциалом злоупотребления.
- Терапевтический потенциал лигандов каппа-опиоидных рецепторов, смещенных на G-белок («функционально селективных» агонистов), лег в основу новой технологии поиска каппа-селективных агонистов в качестве анальгетиков без серьезных каппа-опосредованных психотропных побочных эффектов, включая дисфорию, ангедонию и галлюцинации, механизм формирования которых обеспечивается передачей сигнала по β -аррестин-2 внутриклеточному сигнальному каскаду .
- Целевая аудитория: пациенты с острым и хроническим болевым синдромом хирургического и неврологического профиля.



Основные и побочные эффекты стимуляции различных типов опиоидных рецепторов



СВЕДЕНИЯ О РАЗРАБОТКЕ

01

Соединение **РУ-1205** объединяет в себе фармакологические свойства каппа-опиоидного агониста и высокоэффективного анальгетика (не уступающего морфину) без наркотического потенциала (не вызывает зависимости).

02

Разработаны твердая и инъекционная лекарственная форма вещества РУ-1205: таблетки 10 мг, покрытые оболочкой ; лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 2 мг

03

РУ-1205 эффективно блокирует ноцицептивные реакции, как центральные, так и периферические, сопоставимо/превосходя буторфанол и морфин в экспериментах *in vivo*. Каппа-рецепторный профиль доказан *in vitro* на модели семявыносящего протока кролика (EC_{50} вещества РУ-1205, буторфанола и U 50,488 составили 2 nM, 9800 nM и 7 nM соответственно), а также в батарее тестов *in vivo* с использованием каппа-селективного антагониста NorBNI. Соединение РУ-1205 не проявляет первично-подкрепляющих свойств в тестах поведенческой реакции внутривенного самовведения, дифференцировочных интероцептивных стимульных свойств, сходных с таковыми буторфанола, не активирует систему положительного подкрепления. Результаты исследования авersive свойств соединения указывают на отсутствие у вещества способности вызвать дисфорию.

Проведены фармакокинетические, токсикологические, биофармацевтические исследования.

04

Патент на изобретение RU 2413512 C1, Патент на изобретение RU 2412187 C1,
Патент на изобретение RU 2563211 C2, Патент на изобретение RU 2545861 C1

05

Выполнен полный цикл доклинических исследований по Гос.контракту №11411.1008700.13.090 от 13.09.2011 с существующими российскими нормативными требованиями до 2016 года

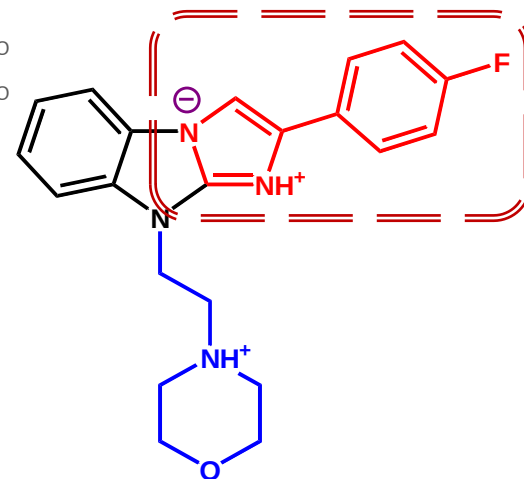
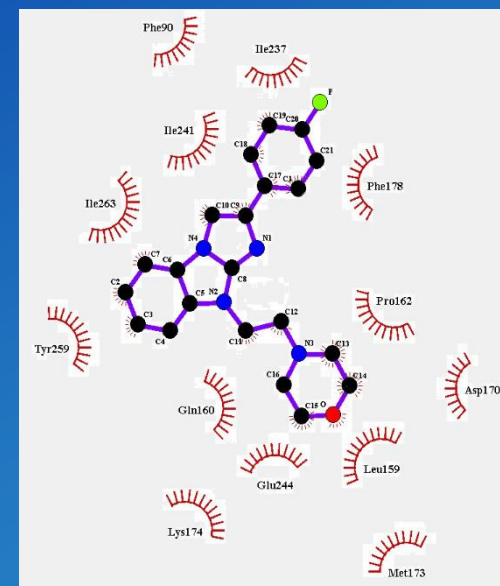


Схема взаимодействия активного вещества РУ-1205 и сайта связывания КОР



КОНКУРЕНТНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА



Специфическая активность	RU-1205	Морфин	Буторфанол
Рецепторное взаимодействие	κ	μ, κ, δ	κ, μ, δ
Спинальная анальгезия	++++	++	++++
Супраспинальная анальгезия	++++	++	++
Периферическая анальгезия	++	+	++
Респираторная депрессия	-	+++	+
Физическая зависимость	-	++	+
Толерантность	-	+	+
Наркогенный потенциал	-	++	+
Аверсивные реакции	-	-	+

- Респираторная депрессия, высокий аддиктивный потенциал наиболее эффективных мю-опиоидных анальгетиков, таких как морфин, и связанные с ним проблемы опиоидной зависимости существенно ограничивают их применение, поскольку имеют достаточно высокий риск немедицинского использования. RU-1205 **не угнетает дыхание и не вызывает лекарственной зависимости**, что позволит осуществлять безрецептурную продажу.

- RU-1205 обладает свойствами функционально селективных смещенных агонистов, проявляя селективность к мишеням «благоприятного» сигналинга (обезболивание) и β-аррестин-2 (не вызывает аддикции и дисфории). Анализ состояния Российского фармацевтического рынка показал, что препаратов с подобным механизмом действия на сегодняшний день **не существует**.

- RU-1205 проявляет антиноцицептивные свойства при различных путях введения, в том числе и при приеме внутрь, что открывает перспективы создания на его основе **эффективной пероральной лекарственной формы**, в отличие от буторфанолола, который неактивен при приеме внутрь из-за интенсивного метаболизма в печени.

- Препарат наиболее **актуален для лечения потенциально трудоспособных пациентов**, когда использование препаратов на основе сильных наркотических анальгетиков не всегда оправданно.



РАЗВИТИЕ ПРОЕКТА

01

В 2013 году по Гос.контракту №11411.1008700.13.090 от 13.09.2011 в *рамках* реализации стратегии «Фарма-2020» был выполнен полный цикл доклинических исследований нового каппа-опиоидного анальгетика – соединения РУ-1205 в твердой лекарственной форме в соответствии с российскими требованиями. Исследованы фармакодинамика, фармакокинетика, механизм действия, общая и специфическая токсичность, генотоксичность.

02

В связи с введением новых правил регламентации доклинических исследований лекарственных средств, требуется финансирование *для завершения* доклинических исследований соединения, разработки промышленного регламента синтеза и *проведения* клинических исследований в соответствии с обновленной нормативно-правовой базой ЕврАзЭС

03

1-2 год:
анализ имеющихся материалов на предмет соответствия требованиям ЕврАзЭС;
разработка опытно-промышленного регламента на синтез субстанции;
разработка лекарственной формы (таблетки в оболочке) и регламентирующей документации по наработке лекарственной формы в условиях GMP производства, включая проверку на обезболивающую активность созданных таблеток;

04

3 год:
завершение доклинических исследований с твердой лекарственной формой (ТЛФ):
иммунотоксичность; изучение токсикокинетики и фармакокинетики; изучение фармакологической безопасности (кардиотоксичность при воздействии на hERG-каналы сердца (проаритмогенное действие) и др.); изучение рецепторного профиля соединения и электрофизиологические исследования ;
составление лекарственного досье для экспертизы в Минздрав РФ;
поиск организации для проведения клинических исследований;

05

4-5 год:
проведение I-II фазы клинических исследований;

06

6-7 год:
проведение III фазы клинических исследований;



КОНТАКТЫ



Спасов Александр Алексеевич



89023612930



aspasov@mail.ru



volgmed.ru
ncils.ru



400066, Россия,
Волгоград,
пл. Павших борцов, 1

