УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе и
общественным связям
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

_____ Бутнару Д.В.
«11» сентября 2020 г

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Теоретические и экспериментальные основы разработки активной фармацевтической субстанции и лекарственной формы на основе рекомбинантного белка тритикаина-альфа для лечения целиакии» выполнена в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тарасов Вадим Владимирович, 1987 года рождения, гражданство РФ, окончил ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в 2009 году по специальности «Фармация».

В 2012 г. в диссертационном совете, созданном на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности Технология получения лекарств - 14.04.01 на тему «Разработка и применение полимерных систем доставки препаратов нейротропного действия».

В период подготовки диссертации обучался в аспирантуре с 2009 г. по 2012 г. на кафедре фармацевтической технологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России.

С 2015 года по настоящее время Тарасов Вадим Владимирович работает в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в должности директора Института трансляционной медицины и биотехнологии и заведующего кафедрой фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина.

Научные консультанты:

Краснюк Иван Иванович, доктор фармацевтических наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет), заведующий кафедрой фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина.

Свистунов Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, первый проректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Теоретические и экспериментальные основы разработки активной фармацевтической субстанции и лекарственной формы на основе рекомбинантного белка тритикаина-альфа для лечения целиакии» на заседании Междисциплинарного Ученого совета Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 08 от 2018 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Теоретические и экспериментальные основы разработки активной фармацевтической субстанции и лекарственной формы на основе рекомбинантного белка тритикаина-альфа для лечения целиакии», представленного на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, принято следующее заключение.

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Тарасова Вадима Владимировича на тему «Теоретические и экспериментальные основы разработки активной фармацевтической субстанции и лекарственной формы на основе рекомбинантного белка тритикаина-альфа для лечения целиакии», представленного на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств является законченной научно-квалифицированной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Актуальность темы исследования

Фармацевтическая разработка (ФР) является важнейшим этапом жизненного цикла ЛП. Сфера фармацевтической разработки предусматривает соблюдение требований Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», общепринятых международных требований ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» (Pharmaceutical development), ICH Q9 «Управление рисками для качества» (Quality Risk Management), ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» (Pharmaceutical Quality System), а также решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 30.01.2020) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Текущий уровень развития науки и технологий способствует постоянному росту значения ФР в цикле разработки

лекарственных средств, при этом повышается роль поисковых и прикладных исследований, способствующих развитию данного направления.

Развитие междисциплинарного подхода в создании новых лекарственных средств ведет к объединению компетенций исследователей из различных областей науки, таких как биология, химия, физика, математика, медицина и фармация. На стыке наук появились новые направления: молекулярная биология, геномика, биоинформатика, медицинская химия и др., которые легли в основу комплексного подхода к созданию оригинальных лекарственных средств — «драг-дизайну» (от англ. drug — лекарственное средство, design — проектирование, конструирование). В основе данного подхода лежит рациональное применение различного научного инструментария для максимально быстрой и эффективной разработки лекарств. При этом отправной точкой в исследованиях в первую очередь служит анализ потребности: наличие неизлечимых заболеваний, отсутствие эффективных лекарств, высокая частота нежелательных лекарственных реакций при применении существующих вариантов лекарственной терапии и др. Важным стимулом для создания новых препаратов может стать открытие новых молекулярных мишеней или новые данные по патогенезу заболевания.

Таким образом, новая разработка лекарственного средства начинается с определения нозологической группы и возможных путей фармакологической коррекции. В ходе работы выявляются наиболее перспективные молекулярные мишени, детально изучается патогенез заболевания, чтобы определить потенциальные характеристики фармакологически активных веществ и сформировать техническое задание для последующей разработки — «драг-дизайна». Далее применяются методы молекулярного моделирования для расчета наиболее перспективных соединений, которые на следующем этапе синтезируются или получаются биотехнологическими методами. Зачастую отправной точкой служат соединения с уже изученной активностью, и исследователи идут путем создания модифицированных молекул (так называемые next-in-class— препараты, следующие в классе), но при открытии оригинальных мишеней могут разрабатываться совершенно оригинальные молекулы — первые в классе (first-in-class). После проведения скрининговых исследований и подтверждения активности субстанции происходит переход к фармацевтической разработке и комплексу клинических исследований, где в соответствии с требованиями регуляторных органов необходимо доказать безопасность и эффективность создаваемого лекарственного препарата.

Следует отметить, что современные подходы к ФР направлены на реализацию принципов спланированного качества, или «качества, запланированного при разработке» (Quality-by-Design, QbD). Данные принципы основаны на обязательном проведении масштабных исследований, которые экспериментально подтверждают, позволяют установить или разработать:

- целевой профиль качества препарата;
- профиль качества ЛП;
- критические показатели качества ЛП;
- пространство проектных параметров;

- оценку рисков;
- стратегию контроля.

Соблюдение данных принципов позволяет выстроить эффективную работу на данной стадии жизненного цикла препарата и добиваться постоянного повышения качества продукта.

Научная новизна исследования

На основании комплекса проведенных теоретических и экспериментальных исследований впервые предложены подходы к проектированию и разработке инновационного лекарственного препарата на основе рекомбинантного белка тритикаин-альфа, связанные с определением пространства проектных параметров для установления условий процесса при разработке технологии получения и исследования по формированию целевого профиля качества готовой лекарственной формы.

Впервые разработаны методики для изучения специфической фармакологической активности субстанции и лекарственного препарата при целиакии in vitro: определена модельная система, представленная монослоем дифференцированных клеток Caco-2, оптимизирован протокол их культивирования с целью сокращения сроков исследования и повышения достоверности получаемых результатов, подтверждено структурно-функциональное соответствие модельных клеток эпителиоцитам кишечника человека. Определены наиболее показательные и информативные параметры для регистрации его действия на модельную систему.

В результате экспериментов in vitro и in vivo доказана специфическая активность рекомбинантного белка тритикаин-альфа. На основании этих данных можно сделать вывод, что рекомбинантный белок тритикаин-альфа является потенциально эффективной фармацевтической субстанцией для создания ЛП для лечения целиакии. Определены основные фармакокинетические параметры тритикаина-альфа (максимальная концентрация вещества в сыворотке крови (CTPα), время полувыведения, площадь под фармакокинетической кривой до момента последнего измерения и до бесконечности, расчет скорости всасывания).

В ходе исследования был изучен ряд потенциально возможных вспомогательных веществ для проведения процесса сублимации рекомбинантного белка тритикаина-альфа с целью получения стабильной субстанции, определены основные технологические параметры процесса получения субстанции и ЛФ.

Исходя из структуры субстанции — рекомбинантного белка — впервые разработаны методики анализа ЛП, а именно: методика качественного определения рекомбинантного белка тритикаин-альфа в капсулах с помощью ВЭЖХ и методика количественного определения рекомбинантного белка тритикаин-альфа в капсулах с помощью BCA-реагента (Bicinchoninic Acid Protein Assay). В отношении разработанных аналитических методик была проведена предварительная валидация, что подтвердило корректность их использования для оценки качества ЛП.

Разработанный в рамках данного исследования ЛП — капсулы с тритикаином-альфа — является инновационным и не имеет аналогов, разрешенных для клинического применения на территории РФ.

Научная новизна работы подтверждена получением двух патентов на изобретения РФ (№2674763, 2576322), поданы две приоритетные заявки на международное изобретение (PCT/RU2018/050123 от 05.10.2018, PCT/RU2018/050071 от 25.06.2018).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость заключается в формировании направления использования методологии проектирования в качестве перспективного инструмента фармацевтической разработки. Существенно расширены теоретические представления проектирования препаратов на основе рекомбинантных белков.

Разработанные научно-методологические подходы к созданию препаратов на основе рекомбинантных белков позволяют осуществить эффективный подбор оптимального состава ЛФ, снижая при этом сроки проведения исследований и иные издержки, сформировать нормативную и технологическую документацию на ЛП, соответствующую требованиям регуляторных органов, а также разработать программы подготовки специалистов в данной области.

Практическая значимость данного исследования заключается:

- в разработанной in vivo и in vitro модели целиакии для изучения специфической ЛП для лечения целиакии;
- в проведении стандартизации полученной ЛФ по выбранным показателям качества, разработке проектов НД на субтанцию тритикаин-альфа и готовую лекарственную форму — твердые капсулы с тритикаином-альфа 20 мг;
- в осуществлении технологического трансфера лабораторных разработок для этапа масштабирования на опытно-производственный участок ООО «АЛЬФА-Т».

Определен целевой профиль качества (ЦПК) (quality target product profile — QTPP) ЛП, использование которого гарантирует методологически правильный подход при разработке ЛП.

Показано, что применение подхода QbD в производстве препарата позволяет установить оптимальные критерии приемлемости (с возможностью постоянного улучшения), получать ЛП с прогнозируемым качеством при сниженных рисках, влияющих на качество продукции.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выбрана тема исследования, сформулированы цель и задачи данной работы; сформирован и реализован план проведения экспериментальных исследований; проведены обработка и анализ экспериментальных данных, на основании которых подготовлены научные публикации и доклады, разработана нормативная документация на ЛП, сформулированы общие выводы; осуществлено внедрение результатов исследований.

Внедрение результатов исследования

Осуществлен трансфер технологии ЛП «Тритикаин-альфа, твердые капсулы» на ООО «АЛЬФА-Т» по результатам технологического трансфера лабораторных разработок с утверждением проектов НД на ЛП (Акт внедрений 2019-1В от 15.11.2019). На основании Лицензионного договора от 26.12.2018 №26/12.18 права на проведение исследований в целях коммерциализации кандидатного лекарственного средства тритикаин-альфа были предоставлены обществу с ограниченной ответственностью «Альфа-Тритикаин» (ОГРН: 5177746024100, ИНН: 9729150138) — резиденту Инновационного центра Сколково (ОРН участника 1122319).

Разработаны и внедрены учебные пособия:

- кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт внедрения от 01.10.2019);
- кафедры биотехнологии Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт внедрения от 04.10.2019);
- Института молекулярной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт внедрения от 22.10.2019);
- кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт внедрения от 20.11.2019).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют специальности 14.04.01 «Технология получения лекарств».

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки. Диссертационная работа выполнена в соответствии темой государственного задания и планом научно-исследовательской работы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Государственным контрактом от 28.08.2015 № 14.N08.11.1037 в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», грантом Российского научного фонда № 16-15-10410, грантом Фонда содействия инновациям (Соглашение от 21.03.2019 № 2851ГС1/45385), исследовательской работой общества с ограниченной ответственностью «Альфа-Тритикаин».

Публикации

По теме диссертации опубликованы две монографии, 16 научных работ, в том числе 2 патента на изобретения Российской Федерации; 2 заявки на международное изобретение; 10 статей — в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Краснюк И.И., Тарасов В. В., Козлова Ж. М. Изучение влияния технологических параметров процесса получения массы для капсулирования с тритикаином -альфа.// Медико-фармацевтический журнал Пульс, 2019, Vol. 21, № 10, с. 131-137
2. Тарасов В. В., Краснюк И.И.., Козлова Ж. М., Степанова О. И., Краснюк И. И. (мл) Обоснование выбора лекарственной формы с целью создание нового препарата для лечения целиакии// Естественные и технические науки, 2019, № 11, С. 205-209.
3. Краснюк И.В., Тарасов В.В., Свистунов А.А. РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЦЕЛИАКИИ IN VIVO Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2020. Т. 22. № 3. С. 94-100.
4. Тарасов В.В., Краснюк И.И., Козлова Ж.М. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ КАПСУЛ С РЕКОМБИНАНТНЫМ БЕЛКОМ ТРИТИКАИНОМ -АЛЬФА //Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2020. Т. 22. № 3. С. 88-93.
5. Краснюк И.И.М., Краснюк И.И., Тарасов В.В. РАЗРАБОТКА НОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ - ТРИТИКАИН-АЛЬФА//Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2020. Т. 22. № 3. С. 82-87.
6. Козлова Ж.М., Краснюк И.И., Тарасов В.В. РАЗРАБОТКА СОСТАВА НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ// Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2019. Т. 21. № 12. С. 72-76.
7. Тарасов В.В., Краснюк И.И., Козлова Ж.М. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА ТВЕРДЫХ КАПСУЛ С ТРИТИКАИНОМ-АЛЬФА// Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2019. Т. 21. № 12. С. 66-71.
8. Краснюк И.И., Тарасов В.В., Свистунов А.А. ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТРИТИКАИНА-α ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦЕЛИАКИИ//Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2020. Т. 22. № 1. С. 55-61.
9. *Мусина Н.З., Тарасов В.В* ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА НА ЭТАПЕ ПЛАНИРОВАНИЯ И ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ// Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016. Т. 9. № 1. С. 79-83.
10. ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: НЕТРАНСЛИРУЕМЫЕ ОБЛАСТИ И СТОП-КОДОНЫ. *Ребриков Д.В., Тарасов В.В.* Вестник Российского государственного медицинского университета. 2016. № 6. С. 4-9.
11. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ПОЛУЧЕННОЕ ЭТИМ СПОСОБОМ. Замятнин А.А., Запышная А.А., Павлова Л.А., Савватеева Л.В., Тарасов В.В. Патент на изобретение RU 2674763 C1, 13.12.2018.

Апробация результатов исследования

Основные положения теоретических и экспериментальных исследований представлены и обсуждены на VI International scientific conference (Karlovy Vary—Russia, Moscow, 2019, December 24—25); IX Ежегодном международном партнеринг-форуме «Life Sciences Invest. Partnering Russia» (Санкт-Петербург 7—8 ноября 2019 г.); III Сеченовском Международном Биомедицинском Саммите (SIBS, 2019) (Москва, 2019 г.); III Научной конференции BiotechClub (Москва, ноябрь 2019г.); XLIII Международной научно-практической конференции «WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS», 2020 г.

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа «Теоретические и экспериментальные основы разработки активной фармацевтической субстанции и лекарственной формы на основе рекомбинантного белка тритикаин-альфа для лечения целиакии» Тарасова Вадима Владимировича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств.

Заключение принято на заседании межкафедральной конференции Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

Присутствовало на заседании 24 чел. Результаты голосования: «за» - 24 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №1 от «08» сентября 2020 г.

Председательствующий:
д.ф.н., профессор, профессор кафедры химии
Института фармации им. А.П. Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
_____ Белобородов В.Л.