

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Тарасова Вадима Владимировича** на тему «Теоретические и экспериментальные основы разработки активной фармацевтической субстанции и лекарственной формы на основе рекомбинантного белка тритикаин-альфа для лечения целиакии», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 — технология получения лекарств

**Актуальность исследования.** Целиакия, поражающая до 1 % населения, относится к категории аутоиммунных заболеваний, основное лечение которой предполагает применение безглютеновой диеты и, к сожалению, недостаточно обеспечено специфическими и эффективными фармакотерапевтическими средствами. Глютеновая энтеропатия может приводить к серьезным последствиям, включающим тяжелые осложнения и развитие злокачественных опухолей. Именно поэтому диссертационное исследование Тарасова Вадима Владимировича, направленное на проектирование и разработку лекарственных препаратов на основе рекомбинантных белков для лечения данного заболевания, является весьма актуальным и востребованным. В качестве объекта исследования выбор был остановлен на рекомбинантном белке тритикаин-альфа, обладающим глютеназной активностью, на примере которого впервые была продемонстрирована эффективность для лечения целиакии.

**Научная новизна результатов исследования.** Работа характеризуется очевидной научной новизной, поскольку автором впервые обоснованы подходы к проектированию и разработке инновационного лекарственного препарата на основе рекомбинантного белка тритикаин-альфа. Предлагаемые подходы связаны с определением пространства проектных параметров для установления условий технологического процесса получения и исследования в рамках формирования целевого профиля качества готовой лекарственной формы.

Впервые разработаны методики для изучения специфической фармакологической активности субстанции и лекарственного препарата для лечения глютеновой энтеропатии. Методика основана на модельной системе, в виде монослоя дифференцированных клеток Caco-2, оптимизирован протокол их культивирования с целью сокращения сроков исследования и повышения достоверности получаемых результатов. Впервые подтверждено структурно-функциональное соответствие модельных клеток эпителиоцитам кишечника человека, определены наиболее показательные и информативные параметры для регистрации действия препарата на модельную систему.

Автором доказана специфическая активность рекомбинантного белка тритикаин-альфа и показана его перспектива использования в качестве фармацевтической субстанции для создания лекарственного препарата (ЛП) для лечения целиакии.

**Теоретическая значимость** представленного проекта очевидна и заключается в развитии направления и формировании методологии проектирования и реализации

фармацевтической разработки препаратов на основе рекомбинантных белков. Показано, что применение подхода QbD в производстве препарата позволяет устанавливать оптимальные критерии приемлемости (с возможностью постоянного улучшения), прогнозировать параметры получаемого продукта с учетом рисков, влияющих на качество препарата.

**Практическая значимость** данного исследования весьма существенна и связана с разработкой экспериментальной модели целиакии для изучения специфической активности лекарственных препаратов для лечения данной патологии в опытах *in vivo* и *in vitro*. Предложенную модель можно рассматривать в качестве основы для оформления соответствующих рекомендаций в рамках Руководства по доклиническому исследованию лекарственных средств.

Практическая значимость также заключается в успешном решении ряда других задач прикладного характера: разработке валидированных методик и параметров стандартизации предлагаемого препарата, представленных в проектах НД на субстанцию тритикаин-альфа и готовую лекарственную форму — твердые капсулы с тритикаином-альфа 20 мг, в успешном трансфере лабораторных разработок на опытно-производственный участок действующего промышленного предприятия.

В результате исследований определен целевой профиль качества предлагаемого препарата, позволяющий планировать и управлять процессом его разработки.

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

Научный паритет выполненного исследования защищен двумя патентами на изобретения РФ (№ 2674763, 2576322), также поданы две приоритетные заявки на международное изобретение (PCT/RU2018/050123 от 05.10.2018, PCT/RU2018/050071 от 25.06.2018).

Высокой оценки заслуживает методический уровень работы. Автор использует разнообразные, современные и адекватные поставленным задачам методы исследования. Это молекулярно-биологические, патоморфологические и иммуногистохимические, физико-химические, фармакологические, фармацевтические и технологические испытания, математические и статистические методы анализа для обработки результатов.

**Обоснованность и достоверность** научных положений и выводов базируется на весьма значительном объеме экспериментального материала, корректным использованием литературных данных. Все полученные результаты статистически обработаны, выводы опираются на сопоставлении цифровых данных, имеющих достоверные отличия. Весьма ценным является комплексный подход к изучению всех этапов фармацевтической разработки: от выбора мишени и получения субстанции (рекомбинантного белка тритикаин-альфа) до создания готовой лекарственной формы — твердых капсул. При этом высокой оценки заслуживает использование автором биофармацевтической концепции при обосновании методологических подходов и разработке технических решений. Рациональность предлагаемых подходов и конкретных решений подтверждается актами внедрения в производственную сферу.

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнений.

**Содержание диссертационной работы** полностью соответствуют специальности 14.04.01 «Технология получения лекарств», а именно, области исследований научной специальности, предусмотренных пунктами 3, 4, 6, паспорта специальности «Технология получения лекарств».

По теме диссертации опубликовано 18 работ, в том числе 10 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

Автореферат надлежащим образом оформлен, написан литературным языком, легко и с интересом читается.

Принципиальных замечаний по автореферату не имеется.

В качестве вопросов, возникших при анализе автореферата, считаю возможным обозначить формат положений, вынесенных на защиту. Почему в соответствующем разделе автор изначально предлагает защищать общие «результаты» исследования, а не формулирует конкретные тезисы и утверждения, которые он готов отстаивать? Формулировки Заключения носят констатирующий характер («разработана», «изучена», «проведен»), что также определяет насущную потребность в более конкретном определении положений, содержание которых выносятся на защиту перед диссертационным советом.

В качестве технических замечаний по автореферату считаю также возможным отметить отдельные технические погрешности в оформлении иллюстраций и стилистические погрешности: «подтвердить методологию» (вероятно имелось ввиду подтверждение правильности и возможности ее использования), «схема представляет собой ... процесс» (вероятно – иллюстрирует), «более кристаллическая смесь».

Не достаточно конкретно и содержательно, на наш взгляд, сформулированы отдельные положения, выносимые на защиту («теоретические основы», «результаты экспериментального исследования обоснования выбора», «результаты доклинических исследований, «обобщенные экспериментальные данные»), которые в большей степени соответствуют формату оглавления диссертации. Изначально не ясен смысл утверждений автора, которые он готов отстаивать. С учетом общей констатации факта выполненной работы в заключении (общих выводах), как это и предусмотрено требованиями к оформлению диссертации, представлялось бы более правильным положения, выносимые на защиту, наполнить более конкретным смыслом. Предмет защиты становится ясным только после знакомства со всеми материалами работы.

Означенные вопросы и замечания имеют дискуссионный характер, не умаляют достоинства работы, не снижают ее общей положительной и весьма высокой оценки. В целом, представленный автореферат производит впечатление добротного, на высоком уровне выполненного научного проекта и позволяет характеризовать его автора как квалифицированного исследователя. В качестве рекомендаций пожелаю автору продолжить работу над исследуемым объектом для его последующего внедрения в медицинскую практику.

Содержание автореферата позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа Тарасова В.В. «Теоретические и экспериментальные основы разработки активной фармацевтической субстанции и лекарственной формы на основе рекомбинантного белка трипикаин-альфа для лечения целиакии» является законченным научно-

Содержание автореферата позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа Тарасова В.В. «Теоретические и экспериментальные основы разработки активной фармацевтической субстанции и лекарственной формы на основе рекомбинантного белка тритикаин-альфа для лечения целиакии» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором предложено решение научной задачи, имеющей значение для развития лекарствоведения, изложены новые научно обоснованные методические и технологические решения по разработке активной фармацевтической субстанции и лекарственной формы на основе рекомбинантного белка тритикаин-альфа для лечения целиакии. По актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертационная работа соответствует всем требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Тарасов Вадим Владимирович, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета ДСУ 208.002.01.

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, доцент

Чучалин В.С.

Сведения об авторе отзыва: Чучалин Владимир Сергеевич, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), доктор фармацевтических наук (14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология, 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцент; адрес 634050, г. Томск, Московский тракт, 2/7, электронная почта phtech@ssmu.ru, телефон 8 (3822) 901-101, внутренний 1801, (моб.) 8-913-116-43-43.

