

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дегтерева Максима Борисовича на тему:
«Разработка методики хромато-масс-спектрометрического контроля качества биологического лекарственного препарата на примере моноклональных антител омализумаб и экулизумаб», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. - Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертационная работа Дегтерева М. Б. посвящена решению важной задачи – разработке методики хроматомасс-спектрометрического анализа широкого ряда параметров качества моноклональных антител, пригодной для разных типов этих белков, в различных видах биофармацевтических исследований. Хроматомасс-спектрометрические методы одновременного контроля нескольких критических параметров качества белков получили название Multiple Attribute Method (МAM) и остро востребованы в разработке терапевтических белков. Диссертационная работа обладает высокой актуальностью, так как прогресс биофармацевтической отрасли позволяет проводить терапию более и более широкого круга критических заболеваний, что приводит к появлению новых и сложных видов терапевтических белков и требует соответствующего уровня методов их анализа.

Объектами диссертационного исследования были выбраны два моноклональных антитела разных подклассов, экулизумаб и омализумаб. Первый применяется в лечении пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитико-уремического синдрома; второй – астмы средней и тяжёлой степени. Принадлежность к разным подклассам выражается в структурных отличиях между белками: концевых аминокислот тяжёлой цепи, длине шарнирного участка, количестве и расположении дисульфидных связей.

В работе последовательно представлены этапы оптимизации пробоподготовки и хроматомасс-спектрометрического анализа антител, валидации МAM, идентификации с её помощью модификаций антител, профилирования их термической и окислительной деградации, картирования

дисульфидных связей и оценки сопоставимости антител биоаналогичных препаратов соответствующим референтным оригинальным лекарственным средствам. В качестве достоинств исследования можно отметить оригинальную схему трипсинолиза антител, позволяющую ускорить пробоподготовку; подробную валидацию методики, выполненную по ряду критических параметров качества; впервые выполненное при помощи МАМ картирование дисульфидных связей; сравнительное исследование профилей деградации и гликозилирования, полученных при помощи МАМ и ряда других аналитических методик. Последние, во-первых, продемонстрировали достоверность полученных результатов, а во-вторых, позволили подтвердить преимущества МАМ перед другими методами анализа, применявшимися в работе и часто используемыми в практике биофармацевтической разработки.

Одним из основных практических итогов проведённого исследования стало использование его результатов в подготовке комплексных отчётов о сопоставимости биоаналогичных лекарственных препаратов антител омализумаб и экулизумаб их референтным оригинальным лекарственным средствам, позволивших получить Регистрационные удостоверения на них не только на территории РФ, но также в Бразилии и Турции.

Автореферат диссертации хорошо структурирован; представленные данные, безусловно, имеют научную и практическую ценность. Реферат написан хорошим языком, содержит достаточное количество рисунков и таблиц, позволяющих лучше воспринимать текст.

При ознакомлении с рефератом возник ряд замечаний и вопросов:

1. Почему в разделе 3 подзаголовки нумеруются 2.1, 2.2 и т.д.
2. Фраза в постулате 1 на стр.16 “ МАМ позволил установить, что повышение происходило вследствие интенсификации превращения глутаминовой кислоты на N-конце тяжелой цепи в пироглутамат.” Повышение кислых изоформ? Это вряд ли при такой замене. Щелочных?

3. Установление точного расположения дисульфидных связей является очень непростым вопросом протеомики. Из текста не очень понятно, как

проводился этот эксперимент и насколько правильны полученные результаты. Остаются неясными и обозначения в Таблице 3, когда оба конца оказываются у одного цистеина, например, ТЦ224-ТЦ224.

4. Ссылки на доклады Конференции Американского масс-спектрометрического общества приведены не на доклады или тезисы, а на программу конференции.

В тексте есть несколько мелких опечаток. Приведу лишь одну. На стр.3 третья строчка снизу “картирования дисульфидных связей случаев применяют масс-спектрометрию” явно требует редакции

Представленные выше замечания и вопросы являются техническими. Критических замечаний нет. Автореферат в полной мере передаёт содержание диссертационной работы.

Основные положения диссертации отражены в 9 публикациях, из них 5 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Результаты работы четырежды обсуждены на всероссийском и международном уровнях, в том числе на ежегодных конференциях Американского масс-спектрометрического общества.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Дегтерева Максима Борисовича на тему «Разработка методики хромато-масс-спектрометрического контроля качества биологического лекарственного препарата на примере моноклональных антител омализумаб и экулизумаб» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной теме разработки и совершенствования методов контроля качества препаратов в современной биофармацевтике, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 11.09.2021 N 1539 и прочих актуальных редакциях), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Дегтерев Максим Борисович - заслуживает

присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заведующий лабораторией физико-химических методов анализа строения вещества

доктор химических наук, профессор кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,

119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет

тел. (495) 939-14-07, a.lebedev@org.chem.msu.ru

Лебедев Альберт Тарасович

14.02.2023

