Тарасов Вадим Владимирович Теоретические и экспериментальные основы разработки активной фармацевтической субстанции и лекарственной формы на основе рекомбинантного белка тритикаин -альфа для лечения целиакии

ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

доктор наук Тарасов Вадим Владимирович

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Концепция конструирования и разработки ЛП на основе 18 рекомбинантного белка тритикаин-альфа

1.2. Современные подходы к экспериментальному 22 моделированию целиакии

1.2.1. Роль эндопептидаз в протеолизе глютена

1.2.2. Патоморфогенез целиакии

1.2.3. Иммунопатогенез целиакии

1.2.4. Токсичные и иммуногенные глиалиновые пептиды

1.2.5. Роль интерлейкина 15 в реализации эффектов глиадиновых 33 пептидов при целиакии

1.2.6. Хемокиновый рецептор СХСЯ3 — посредник 38 внутриклеточного транспорта глиадиновых пептидов

1.2.7. Современные подходы к экспериментальному 40 моделированию целиакии

1.2.7.1. Животные модели целиакии (модели in vivo)

1.2.7.2. Клеточные модели целиакии (модели in vitro) 44 Выводы к главе 1 51 ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы и реактивы

211 Фармацевтическая субстанция

2.1.2. Вспомогательные вещества

2.2. Методы исследования фармацевтической субстанции

2.2.1. Идентификация субстанции тритикаин-альфа

2.2.2. Специфическая ферментативная (протеолитическая) 66 активность in vitro

2.2.3. Определение количества белка методом ВСА

2.2.4. Посторонние примеси

2.3. Изучение физико-химических и технологических 82 характеристик субстанции тритикаин-альфа и вспомогательных веществ

2.3.1. Метод прямой микроскопии в проходящем свете

2.3.2. Расчет индекса прессуемости (индекс Carr's, USP)

2.3.3. Расчет индекса Hausner (H)

2.3.4. Потеря в массе при высушивании

2.3.5. Изучение содержания влаги

2.3.6. Изучение гигроскопичности

2.4. Методики оценки технологических показателей качества 85 твердых капсул

2.5. Статистическая обработка данных

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ 87 ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ ТРИТИКАИН-АЛЬФА

3.1. Получение рекомбинантного белка тритикаин-альфа

3.2. Выбор криопротекторов для процесса лиофилизации рекомбинантного белка тритикаин-альфа

3.3. Изучение физико-химических и технологических свойств 104 субстанции

3.4. Технологическая схема получения субстанции рекомбинантного белка тритикаин-альфа

3.5. Определение показателей качества субстанции тритикаин- 118 альфа

3.6. Изучение условий хранения и стабильности лекарственного 126 препарата

Выводы к главе

ГЛАВА 4. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 140 РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА ТРИТИКАИН-АЛЬФА

4.1. Оценка специфической фармакологической активности 150 рекомбинантного белка тритикаин-альфа в модели in vitro

4.2. Оценка специфической фармакологической активности

тритикаина-альфа на модели целиакии in vivo

4.2.1. Разработка in vivo модели целиакии

4.2.2. Изучение специфической активности тритикаина-альфа 178 модели целиакии in vivo

4.3. Изучение фармакокинетических параметров 186 рекомбинантного белка тритикаин-альфа

4.4. Изучение общетоксического действия тритикаина-альфа

4.4.1. Изучение аллергезирующего действия тритикаина-альфа

4.4.2. Исследование репродуктивной и эмбриональной 206 токсичности тритикаина-альфа

4.4.3. Исследование мутагенных и канцерогенных свойств 207 субстанции тритикаин-альфа

Выводы к главе

ГЛАВА

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТВЕРДЫХ КАПСУЛ С РЕКОМБИНАНТНЫМ БЕЛКОМ ТРИТИКАИН-АЛЬФА

5.1. Программа исследований по разработке твердой 223 лекарственной формы с тритикаином-альфа

5.2. Изучение совместимости субстанции тритикаин-альфа со 227 вспомогательными веществами

5.3. Разработка оптимального состава твердых капсул с 233 рекомбинантным белком тритикаин-альфа

5.4. Изучение показателя «Растворение» разработанной 239 лекарственной формы

5.5. Разработка технологии получения капсул с рекомбинантным 241 белком

5.6. Технологическая схема получения капсул с тритикаином- 248 альфа

5.7. Определение показателей качества капсул с 256 рекомбинантным белком тритикаин-альфа

5.8. Изучение условий хранения и стабильности лекарственного

препарата

Выводы к главе

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПРИЛОЖЕНИЯ