



ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
– ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11
ОКПО 01962942 ИНН/КПП 3444048472/263243001 тел. (8793) 32-44-74, 32-92-66, факс 32-92-67

«29» 12 2010 г. № 13/18/3054
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Исполняющий обязанности директора Пятигорского
медико-фармацевтического института – филиала феде-
рального государственного бюджетного образователь-
ного учреждения высшего образования «Волгоград-
ский государственный медицинский университет» Ми-
нистерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент

М.В. Черников

« _____ » 20 ____ г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации **Корниловой Ольги Геннадьевны «Теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к обеспечению специфической безопасности и стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека»**, представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы диссертации

Государственной стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года предусмотрена оптимизация системы обращения лекар-

ственных средств, гарантирующая их безопасность, эффективность и качество. Лекарственные препараты иммуноглобулинов человека и альбумина человека являются наиболее востребованными из группы препаратов, получаемых из плазмы крови человека, как высокоэффективные лекарственные средства в терапии неотложных и иммунодефицитных состояний, трансплантологии, гематологии, неврологии. В соответствии с Резолюцией от 12 февраля 2016 года № АД-П12-718 об обеспечении выполнения поручений Президента России о дополнительных мерах по развитию фармацевтической промышленности от 07.02.2016 № Пр-226 отечественные лекарственные препараты из плазмы крови человека являются приоритетными в предложениях по увеличению объемов производства по полному технологическому циклу.

В последнее десятилетие мировая практика применения лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека характеризуется расширением показаний к применению и увеличением диапазона терапевтических доз, которые сопровождаются увеличением частоты возникновения нежелательных реакций, связанных с активацией ряда систем гомеостаза. Указанные нежелательные реакции обусловлены влиянием остаточных количеств компонентов плазмы крови человека, которые не являются основным действующим веществом рассматриваемых лекарственных средств: антиэритроцитарных антител, факторов свертывания крови, ферментов и др.

Анализ научных публикаций, сделанный автором, свидетельствует о необходимости обеспечения безопасности препаратов крови человека, в том числе в аспекте снижения их негативного влияния на системы комплемента, калликреин-кининовую, гемостаза и эритроцитарное звено гомеостаза. Актуальность изучаемой Корниловой О.Г. проблемы подчеркивается и тем фактом, что регуляторными органами многих стран, в течение последнего десятилетия модернизированы требования к производству и качеству лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека, усовершенствованы и стандартизованы методы контроля их качества по показателям «Антикомплементарная активность», «Анти-А и анти-В гемагглютинины», «Анти-D антитела», «Активатор прекалликреина».

Импортозамещение предопределяет применение лекарственных препаратов российского производства, в том числе иммуноглобулинов и альбумина человека, в больших объемах при широком спектре заболеваний, терапия которых в настоящее время осуществляется аналогичными зарубежными препаратами. Этот факт накладывает дополнительные обязательства по соответствию отечественных препаратов международным требованиям качества.

Однако, российские стандарты на указанные лекарственные препараты в течение длительного времени не подвергались актуализации. В частности, ФС 42-3159-95 «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения», ФС 42-3198-95 «Иммуноглобулин человека нормальный», ФС 42-122-04 «Альбумин человека» нуждаются в серьезной доработке ввиду отсутствия необходимых показателей качества относительно содержания антиэритроцитарных антител (анти-А и анти-В гемагглютининов, анти-D антител), активатора прекалликреина и методов контроля, гармонизированных с международными фармакопейными требованиями. Существующая методика оценки уровня антикомплементарной активности иммуноглобулинов человека нуждается в оптимизации и стандартизации, в тоже время оценка их тромбогенного потенциала не регламентирована. Отсутствуют отечественные стандартные образцы содержания гемагглютининов, анти-D антител, активатора прекалликреина, а также стандартный образец иммуноглобулина человека, применимый для контроля уровня антикомплементарной активности.

Таким образом, все вышесказанное обуславливает актуальность и целесообразность формирования современных методологических подходов к стандартизации и контролю качества отечественных лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека с целью обеспечения их специфической безопасности в соответствии с международными требованиями.

Диссертационная работа Корниловой О.Г. в целом представляет собой законченную научно-квалификационную работу, посвященную решению актуальной научно-практической проблемы обеспечения специфической безопасности и стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека.

Связь диссертационной работы с планом соответствующей отрасли науки

Диссертационная работа Корниловой Ольги Геннадьевны на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к обеспечению специфической безопасности и стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека» соответствует пунктам 2 и 3 области исследований, а именно:

- формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую эффективность и безопасность лекарственных средств;

- разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

В диссертационной работе автором научно обосновано и экспериментально подтверждено решение проблемы обеспечения специфической безопасности и стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека.

Новизна исследований и полученных результатов

Автором впервые обосновано понятие специфической безопасности применительно к препаратам крови человека и определена методология стандартизации и контроля качества иммуноглобулинов и альбумина человека по специфической безопасности. Проведенные исследования позволили Корниловой О.Г. впервые в Российской Федерации гармонизировать методические основы стандартизации и контроля качества препаратов иммуноглобулинов человека по тромбогенному потенциалу и оценить уровень тромбогенного потенциала исследуемых препаратов отечественного производства по риску развития нежелательных реакций методами *in vitro* и *in vivo*.

Новыми являются унифицированные методики оценки уровня антикомплементарной активности, содержания анти-А и анти-В гемагглютининов, анти-Д антител в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека, содержания активатора прекалликреина в препаратах иммуноглобулинов и альбумина человека. Впервые разработаны и внедрены в практику общие фармакопейные статьи на методы контроля качества лекарственных препаратов из плазмы крови человека по показателям специфической безопасности «Антикомплементарная активность», «Анти-А и анти-В гемагглютинины», «Анти-Д антитела», «Активатор прекалликреина». Автором впервые разработана методология валидации методик оценки специфической безопасности лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека, основанных на иммунобиологических реакциях.

Впервые разработаны стандартные образцы содержания анти-А и анти-В гемагглютининов, анти-Д антител, активатора прекалликреина, иммуноглобулина человека (антикомплементарная активность). Научная новизна указанных разработок подтверждена получением 3 патентов на изобретения РФ (№ 2577703 от 09.02.2015; № 2671415 от 05.06.2017; № 2682714 от 18.12.2017).

Новой разработкой являются «Методические рекомендации по экспертной оценке специфической безопасности препаратов крови», содержащие принципы и критерии экс-

пертной оценки лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека по специфической безопасности.

Достоверность результатов исследования

Необходимая степень достоверности обусловлена достаточным количеством экспериментальных исследований с применением адекватных методических подходов, отвечающих поставленным задачам исследования. Методы исследования, использованные для получения научных данных, применены корректно, в том числе на современном и методически грамотном уровне использованы методы математического анализа. Для всех данных использованы методы статистической обработки полученных результатов в соответствии с монографией ЕФ 5.3. Statistical analysis of results of biological assays and tests и ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента», ОФС.1.1.0014.15 «Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами» ГФ РФ, что это позволило сформулировать адекватные и точные выводы. Метрологическое обеспечение использованного в работе лабораторного оборудования подтверждено квалификацией соответствующего уровня. Применимость разработанных методик подтверждена валидационными исследованиями. В работе проанализирован достаточный объем литературных источников отечественных и иностранных авторов.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научные задачи, решенные в ходе выполнения диссертационного исследования, связаны с решением прикладной проблемы – повышения качества и безопасности высоко востребованных лекарственных препаратов из плазмы крови человека – иммуноглобулинов и альбумина на этапах обращения. Работа выгодно отличается тем, что полученные автором результаты исследования внедрены в систему качества рассматриваемых лекарственных препаратов на государственном уровне: ОФС.1.8.2.0007.15 «Определение антикомплемента активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения»; ОФС 1.8.2.0005.15 «Определение анти-А и анти-В гемагглютининов в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека»; ОФС.1.8.2.0004.15 «Испытание на анти-Д антитела в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека»; ОФС.1.8.2.0013.18 «Определение содержания активатора прекаликрина в лекарственных препаратах из плазмы крови человека» включены в Государственную фармакопею XIV из-

дания, проект ОФС «Определение анти-А и анти-В гемагглютининов в лекарственных препаратах из плазмы крови человека» для включения в приложение ГФ РФ XIV издания (Акт о внедрении от 17.10.2019 г.). Фармакопейные статьи ФС.3.3.2.0007.15 «Иммуноглобулин человека нормальный», ФС.3.3.2.0008.15 «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения») включены в ГФ РФ XIV издания. Совершенствование системы стандартизации и контроля качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека отечественными предприятиями также осуществляется с использованием разработанных унифицированных методик оценки содержания анти-А и анти-В гемагглютининов, анти-Д антител, уровня антикомплементарной активности в соответствии с ОФС (Акт о внедрении от 09.01.2020 г.). Разработанные отраслевые стандартные образцы ОСО 42-28-430 «Иммуноглобулина человека (антикомплементарная активность)», ОСО 42-28-439 «Набор для определения содержания анти-А и анти-В гемагглютининов», ОСО 42-28-440 «Набор для определения содержания анти-Д антител» внедрены в практику ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Акты о внедрении результата интеллектуальной деятельности №№ 6/ИЗ-2577703 от 20.04.2016, 12/ИЗ-2671415 от 03.12.2018, 13/ИЗ-2682714 от 16.05.2019) и предприятий по производству лекарственных препаратов из плазмы крови человека (Акт о внедрении от 09.01.2020 г.).

Разработанные «Методические рекомендации по экспертной оценке специфической безопасности препаратов крови» внедрены в деятельность ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и используются при экспертной оценке препаратов крови человека. Результаты исследований по оценке специфической безопасности ИГЧ и АЧ включены в «Руководство по экспертизе лекарственных препаратов крови» (Акт внедрения от 28.12.2017 г.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выборе научного направления работы, постановке цели и задач исследования, обосновании выбора оптимальных путей их решения, планировании и непосредственном выполнении экспериментальных исследований, анализе полученных результатов, формулировке общих выводов, разработке общих фармакопейных статей и фармакопейных статей, внедрении результатов исследований, подготовке докладов и оформлении научных публикаций, а также рукописи диссертации и автореферата.

Личный вклад автора является определяющим и состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения и оформления диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Диссертационная работа имеет большое значение для фармацевтической отрасли. Материалы исследования и основанные на них выводы дополняют и уточняют имеющиеся знания по проблеме обеспечения безопасности лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека.

Выводы последовательно отражают основные результаты диссертации, четко согласуются с поставленными задачами и свидетельствуют о достижении цели диссертационного исследования.

Разработанные автором стандартизованные методики контроля качества могут быть использованы как производителями лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека, так и испытательными лабораториями при подтверждении соответствия требованиям нормативной документации. Методические основы изучения тромбогенного потенциала иммуноглобулинов человека могут быть использованы в программах доклинического исследования соответствующих лекарственных препаратов. Разработанная методология валидации иммунобиологических методов может быть использована для разработки методических рекомендаций, применимых в работе испытательных лабораторий, предприятий по производству иммунобиологических лекарственных средств, экспертного учреждения. Методологические подходы к стандартизации и контролю качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека в целях обеспечения специфической безопасности может послужить основой для обоснования системного подхода к обеспечению различных аспектов качества лекарственных препаратов из плазмы крови человека.

Характеристика публикаций по теме диссертации

Результаты выполненного исследования отражены в 35 научных работах, в том числе 20 статей опубликовано в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук, 14 - в журналах, входящих в международную реферативную базу данных Scopus, 1 – в журнале, входящем в международную реферативную базу данных Chemical Abstracts, 3 – в журнале, входящем в международную реферативную базу данных PubMed; получено 3 патента на изобретения Российской Федерации (№ 2577703 от 09.02.2015; № 2671415 от 05.06.2017; № 2682714 от 18.12.2017).

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа представлена в традиционной для научных трудов структуре: введения, обзора литературы, характеристики использованных материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы и приложений. Поставленные автором цель и задачи исследования сформулированы четко и логично, работа им полностью соответствует.

Материалы работы изложены грамотным научным языком, читаются и воспринимаются легко. Иллюстрированный материал оформлен согласно современным требованиям, информативен, полностью отражает полученные автором результаты. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждено наличием последовательного плана исследования, взаимосвязью поставленных задач и выводов.

Во введении автором представлены краткая характеристика проблемы, её актуальность и цель исследования, решаемые задачи, положения, выносимые на защиту, информация о новизне проведенных исследований, достоверности полученных результатов, публикациях по теме диссертации.

Обзор литературы, представленный в главе 1, освещает проблемные вопросы безопасности применения лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека, технологические аспекты обеспечения их качества, а также современное состояние стандартизации и контроля качества рассматриваемых лекарственных препаратов. Автор умеет анализировать материал, выделять главное направление. Обзор заканчивается выводами, в которых сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

Глава 2 содержит информацию об исследованных лекарственных препаратах иммуноглобулинов и альбумина человека отечественного и зарубежного производства, используемых для этих целей реагентах, материалах, стандартных образцах. Представлено подробное описание используемых методов оценки уровня антикомплемментарной активности (реакция связывания комплемента), содержания антиэритроцитарных антител (реакции геммагглютинации), содержания активатора прекалликреина (реакции амидолитического расщепления хромогенного субстрата), а также характеристики клоттинговых и хромогенных методов оценки содержания факторов свертывания крови, метода проточной цитофлюориметрии. Представлено описание методических основ оценки способности к генерации тромбообразования препаратов иммуноглобулинов человека при внутривенном введении кроликам.

В главе 3 автором обосновано понятие специфической безопасности применительно к лекарственным препаратам из плазмы крови человека, представлены результаты теоретических исследований автора по обоснованию структурных элементов методологии и методологических подходов к стандартизации и контролю качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека по специфической безопасности.

Глава 4 посвящена обоснованию критериев оценки тромбогенного потенциала лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека и унификации методик, применимых для этих целей. Автором проведена оценка тромбогенного потенциала пяти наименований препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения отечественных производителей и двух наименований – зарубежного производства по содержанию прокоагулянтных факторов свертывания крови, эндогенному тромбинову потенциалу, изменению частичного тромбопластинового времени. Представлены результаты по обоснованию методики и оценке тромбогенного потенциала препаратов иммуноглобулинов человека *in vivo*. Автором установлена способность к тромбообразованию препаратов иммуноглобулинов трех (из четырех исследованных) наименований при внутривенном введении кроликам и необходимость проведения исследований препаратов иммуноглобулинов человека в рамках доклинического изучения их тромбогенного потенциала не только *in vitro*, но и *in vivo*.

В главе 5 представлены результаты исследований по разработке унифицированных методик контроля качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека по антикомплементарной активности, содержанию антиэритроцитарных антител, а также методик контроля качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека по содержанию активатора прекалликреина, которые позволили разработать проекты общих фармакопейных статей на методы контроля.

Глава 6 содержит обоснование методологии валидации методик, основанных на иммунобиологических реакциях. Автором установлено, что для этих методик не применимы общие принципы планирования валидационных исследований, а также критерии оценки пригодности и разработаны алгоритмы валидации. Проведенные в соответствии с ними валидационные исследования унифицированных методик оценки антикомплементарной активности, содержания анти-А и анти-В гемагглютининов, анти-D антител, активатора прекалликреина подтверждают их пригодность для целей контроля качества рассматриваемых препаратов.

В главе 7 автором изложены результаты экспериментальных исследований по разра-

ботке и аттестации стандартных образцов: ОСО 42-28-430 «Иммуноглобулина человека (антикомплементарная активность)», ОСО 42-28-439 «Набор для определения содержания анти-А и анти-В гемагглютининов», ОСО 42-28-440 «Набор для определения содержания анти-Д антител», ОСО 42-28-445 «Набор для определения содержания активатора прекалликреина», ОСО 42-28-446 «Набор для определения содержания активатора прекалликреина» (в комплекте с прекалликреином). Корниловой О.Г. обоснованы и экспериментально подтверждены принципы обеспечения воспроизводимости результатов контроля качества отечественных препаратов крови по показателям специфической безопасности. Показана эффективность применения разработанного стандартного образца ОСО 42-28-430 «Иммуноглобулина человека (антикомплементарная активность)» для оценки стабильности итогов лабораторных испытаний.

Глава 8 содержит принципы и критерии экспертной оценки специфической безопасности лекарственных препаратов из плазмы крови человека, которые легли в основу «Методических рекомендаций по экспертной оценке специфической безопасности препаратов крови», обеспечивающих проведение экспертизы материалов регистрационного досье препаратов крови человека по специфической безопасности в соответствии с национальными стандартами и международными требованиями.

Главы диссертации хорошо иллюстрированы, содержат достаточно большое число таблиц и диаграмм. Статистический анализ полученных результатов соответствует требованиям статистики.

Выводы диссертационной работы логически вытекают из поставленных задач исследования. Практические рекомендации четко сформулированы и представляются значимыми для использования в повседневной деятельности экспертного учреждения, предприятий по производству лекарственных препаратов из плазмы крови человека и испытательных лабораторий, осуществляющих испытания по подтверждению соответствия рассматриваемых препаратов нормативной документации.

Автореферат диссертации и опубликованные работы достаточно полно представляют выполненное диссертационное исследование.

Резюмируя, можно заключить, что представленная диссертация является завершенным научным трудом.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинством работы является разработка отечественных ЛП имуноглобулинов и альбуминов человека, высоко востребованных в настоящее время для ряда заболеваний. Большая скрупулезная работа автора позволила обосновать методологию обеспечения специфической безопасности, стандартизации и контроля качества разработанных ЛП.

Диссертационная работа изложена последовательно и логично. Четко сформулированы цель и задачи исследования, а приведенные выводы отражают основные результаты исследования и соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако, в процессе ознакомления с диссертационной работой, возникли следующие вопросы:

1. Почему возникла необходимость разработки проекта ОФС «Определение анти-А и анти-В гемагглютининов в лекарственных препаратах из плазмы крови человека» при наличии включенной ГФ РФ XIV издания ОФС 1.8.2.0005.15 «Определение анти-А и анти-В гемагглютининов в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека»?
2. Чем отличаются разработанные отечественные стандартные образцы определения содержания активатора прекалликреина от аналогов, применяемых в международной практике? С какой целью включен в состав данных стандартных образцов компонент контроля - реагент прекалликреина?
3. Какой способ предложен для определения подлинности ЛП в крови человека? Иммунологический метод, по количественному определению биологической активности или иной метод?
4. Методика определения содержания прекалликреина по реагенту прекалликреин использован хромогенный субстрат. Какова природа этого субстрата и какой метод был использован в данном анализе?
5. При валидации разработанных методик анализа ЛП, что было использовано в качестве модельных смесей?

Заключение

Диссертация Корниловой Ольги Геннадьевны на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к обеспечению специфической безопасности и стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы обеспе-

чения специфической безопасности и стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека с целью повышения их качества и безопасности, имеющей важное значение для практического здравоохранения.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, научной и практической значимости диссертация Корниловой Ольги Геннадьевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842, (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 года № 335), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Корниловой Ольги Геннадьевны обсужден и одобрен на заседании кафедры токсикологической и аналитической химии (Протокол № 3 от «21» декабря 2020г).

Профессор кафедры

токсикологической и аналитической химии

Пятигорского медико-фармацевтического института-
филиала Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования

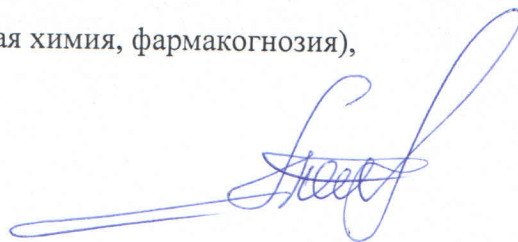
«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства Здравоохранения Российской Федерации,

доктор фармацевтических наук

(15.05.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),

профессор



Джон Седракович Лазарян

24.12.2020 г.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Почтовый адрес: 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11.

Телефон: 8-8793-32-92-67.

Адрес электронной почты: j.s.lazaryan@pmedpharm.ru.

