



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А
Санкт-Петербург, 197376
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007
ИНН 7813045875, КПП 781301001

26.11.2018 № 29-2127

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский
государственный химико-
фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор
фармацевтических наук, профессор
Игорь Анатольевич Наркевич

21 ноября 2018 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Беляковой Ольги Валерьевны на тему: «Разработка и использование лиофилизированной формы вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, в составе комбинированных вакцин», представленной в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность темы выполненной работы

Значительное и реально осязаемое достижение системы охраны здоровья граждан РФ на сегодняшний день – это снижение заболеваемости управляемыми инфекциями. Одной из таких инфекций является инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* серотипа *b* (или Hib-инфекция). По рекомендации ВОЗ, вакцинация против Hib-инфекции включена в национальный календарь прививок всех развитых и многих развивающихся стран. Повсеместная вакцинация в развитых странах привела к почти полной элиминации заболеваний, вызванных

данном возбудителем. С 2011 года вакцина против Ніб-инфекции включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации для иммунизации детей из групп риска.

В настоящее время в мировой медицинской практике имеется несколько десятков вакцинных препаратов для профилактики Ніб-инфекции, среди них как моно, так и комбинированные вакцины. При этом Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить вакцинацию детей раннего возраста против Ніб-инфекции совместно с вакцинацией против дифтерии, столбняка и коклюша, гепатита В и полиомиелита. Перечень отечественных комбинированных вакцин для профилактики данных инфекций включает такие препараты как АКДС, АКДС-ГепВ (производства филиала АО НПО «Микроген» в г. Перми «Пермское НПО «Биомед») и Бубо-Кок (производства ЗАО Научно-производственная компания "Комбиотех"). В связи с этим разработка технологии получения Ніб-компонента для последующего его включения в состав комбинированных вакцин является актуальной.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации НИР кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии 01.9.50007426).

Соответствие диссертации заявленной научной специальности.

Диссертация на тему «Разработка и использование лиофилизированной формы вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, в составе комбинированных вакцин» полностью соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Научная новизна исследований и полученных результатов

При выполнении диссертационного исследования Беяковой Ольгой Валерьевной определены показатели качества активной фармацевтической субстанции Ніб и лиофилизированной лекарственной формы Ніб-вакцины в соответ-

ствии с отечественными и международными требованиями. Адаптированы методики оценки качества субстанции и готового препарата.

Одним из предложенных и реализованных автором практических путей определения примесей в субстанции Ніб является использование метода обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. С помощью разработанной методики анализа осуществляется одновременное определение этилендиаминтетрауксусной кислоты, диметилсульфоксида и N-этилмалеимида в фармацевтических субстанциях. Достоинствами защищенной патентом методики являются минимальный расход дорогостоящей субстанции и простота исполнения, заключающаяся как в проведении самого анализа, так и в использовании стандартного хроматографического оборудования.

Основываясь на сведениях из литературных источников о технологии лиофилизированных вакцин и результатах собственных экспериментов, автором предложен состав готовой лекарственной формы Ніб-вакцины, в которой активным компонентом является субстанция синтетического полисахарида, конъюгированного с белком-носителем. Так же предложен режим лиофильного высушивания. Разработанный препарат является апиrogenным и нетоксичным. В опытах на кроликах показано, что иммунологическая активность лиофилизированной Ніб-вакцины находилась на уровне препаратов сравнения, содержащих капсульный полисахарид Ніб.

При выполнении диссертационной работы Беякова Ольга Валерьевна провела анализ рынка существующих в настоящее время вакцинных препаратов для профилактики гемофильной инфекции тип b, показано преимущество использования комбинированных вакцин, содержащих антигены 5-6 видов инфекций. Автор проработал литературу, посвященную иммунологической эффективности комбинированных вакцин, содержащих гемофильный антиген.

Проведенные исследования доказали возможность включения лиофилизированного Ніб-компонента в состав комбинированных вакцин для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В и гемофильной инфекции (вакцин АКДС-ГепВ+Ніб и аАКДС-ГепВ+Ніб содержащих цельноклеточный и бесклеточный

точный коклюшный компонент соответственно), без снижения эффективности какого-либо компонента.

Таким образом, по научной новизне работа является актуальной и результативной, а также может рассматриваться как фундамент для дальнейших исследований.

Значимость для науки и производства результатов, полученных автором исследования.

В диссертационной работе автором предложена технология лиофилизированной H_{1b}-вакцины на основе субстанции синтетического полисахарида, конъюгированного с белком-носителем, что представляется важным этапом при создании вакцин в плане применения антигенов, полученных путем химического синтеза и идентичных по своей структуре бактериальным. Технология апробирована в цехе вакцинно-сывороточных препаратов филиала АО «НПО «Микроген» в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед», что подтверждается актом внедрения от 13 февраля 2018 года.

Значимость диссертационной работы подтверждена разработкой проектов нормативной документации и опытно-промышленных регламентов на комбинированные вакцины АКДС-ГепВ+H_{1b} и аАКДС-ГепВ+H_{1b}, что отражено в актах внедрения от 21 и 28 марта 2018 года.

Диссертантом показана безопасность и иммуногенность разработанного препарата, а также полная иммунологическая совместимость с антигенными компонентами в составе комбинированных вакцин АКДС-ГепВ+H_{1b} и аАКДС-ГепВ+H_{1b}.

Результаты, приведенные в работе, указывают на имеющийся потенциал в области разработки отечественных конкурентоспособных комбинированных вакцин, содержащих все больше количество антигенов.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации.

Обоснованность научных результатов, положений и выводов не вызывают сомнений. Разработанная технология лиофилизированной H_{1b}-вакцины апроби-

рована в цехе вакцинно-сывороточных препаратов филиала АО «НПО «Микроген» в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед».

Структура работы и последовательность проведения экспериментов имеет логичный характер, каждый опыт обоснован с точки зрения существующих знаний в области изучаемой проблемы, для каждой поставленной задачи найдено эффективное решение. Диссертационная работа сопровождается информативными таблицами, рисунками и ссылками на источники используемой литературы.

Результаты проведенных исследований были доложены и обсуждены на XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2013; V Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням Москва, 2013; Российском научном форуме на Урале с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной медицины», Екатеринбург, 2014; Научно-практической конференции памяти профессора А.В. Казьянина, Пермь, 2014, 2015, Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 120-летию филиала АО НПО «Микроген» в г. Пермь Пермского Научно-производственного объединения «Биомед» (г. Пермь, 14-15 июня 2018 г.).

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях из Перечня ВАК РФ.

Достоверность полученных результатов, обработанных статистическими методами с использованием компьютерных программ, а так же положений и выводов диссертационной работы не вызывают сомнения. Опубликованные в открытой печати результаты диссертационного исследования и автореферат отражают законченность и научную оригинальность работы.

Предложения, замечания и вопросы, возникшие при оценке работы и обсуждении отзыва

При знакомстве с текстом диссертации следует отметить научный стиль изложения работы. Каждый раздел диссертации четко соответствует названию, имеет понятные формулировки без потери научной ценности. Логичность изложения сделала работу интересной и легко воспринимаемой при чтении. Теоретические обоснования, положения и приемы, отраженные в работе могут быть ре-

комендованы для студентов старших курсов, изучающих промышленную технологию лекарств и биотехнологию.

По ходу текста диссертационной работы имеются отдельные неточности, опечатки и стилистические погрешности. При обсуждении работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Начиная со страницы 48 и далее по тексту диссертации, указан реактив орцин, но существует орциноловый способ определения рибозы в пентозах (полисахаридах). Не опечатка ли это, имелось в виду орцинол?

2. Подлинность согласно требованиям ВОЗ и Европейской Фармакопеи 8,0 определяется иммунохимическим методом, поэтому колориметрический с орцинолом, используемый для оценки подлинности полисахарида субстанции и готового препарата, не является пригодным. Тем более что зеленое окрашивание будет наблюдаться применительно ко всем пентозам, а не только к полисахариду полирибозилрибитолфосфату. Целесообразно заменить его на латексную агглютинацию, используя специальные наборы.

Указанные вопросы и замечания не снижают ценности выполненной работы.

Заключение

Диссертационная работа Беляковой Ольги Валерьевны «Разработка и использование лиофилизированной формы вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, в составе комбинированных вакцин» является полноценной научной квалификационной работой, в которой представлены научно-методические подходы и результаты исследования для достижения важной научно-практической задачи по созданию современных, эффективных вакцинных препаратов.

Таким образом, диссертация Беляковой Ольги Валерьевны на тему: «Разработка и использование лиофилизированной формы вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, в составе комбинированных вакцин» является завершенным научно-квалификационным исследованием, которое по актуальности поставленных и решенных задач, обоснованности научных положений и выводов, достоверности полученных результатов, уровню

их апробации соответствует требованиям п.9 « Положения присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Белякова Ольга Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Содержание отзыва обсуждено на заседании кафедры технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол заседания № 4 от 15 ноября 2018 г.

Заведующий кафедрой технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14 литера А, (812) 499 39 00 доб. 00 04, elena.flisyuk@pharminnotech.com, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор



Флисюк Елена Владимировна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14 литера А, (812) 499 39 00, rectorat.main@pharminnotech.com, <http://www.spcpa.ru>

Подпись руки Флисюк Е.В.
удостоверяю 21.11.2018
Начальник отдела документации Павлюк И.В.
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России