

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Устинниковой Ольги Борисовны «Совершенствование методологии оценки физико-химических показателей качества биологических лекарственных препаратов», представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук в диссертационный совет 64.1.004.01 при ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора по специальности 1.5.6. Биотехнология.

Актуальность исследования. В настоящее время регулирование производства и обращения биологических лекарственных препаратов переживает переходный период от национальной регуляторной системы к наднациональной, формирующейся на платформе Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Экспертная оценка качества биологических лекарственных препаратов (в частности, физико-химических показателей качества) в условиях формирования гармонизированных регуляторных и фармакопейных требований, является многофакторной задачей, которая диктует необходимость решения конкретных вопросов в рамках уже существующей регуляторной документации ЕАЭС, а также в соответствии с основными международными специализированными документами (Европейского агентства по оценке лекарственных средств, Европейского директората по качеству медицинских препаратов, Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для медицинского применения и др.). Актуальность исследования Устинниковой О.Б. обусловлена необходимостью разработки и актуализации нормативно-правовых документов, основанных на принципах гармонизации международных и отечественных регуляторных требований к биотехнологическим медицинским препаратам; разработке унифицированных методик оценки качества, учитывающих особенности действующего вещества, полученного биотехнологическим путем; разработке стандартных образцов, предназначенных для оценки подлинности структуры терапевтических белков, полученных с применением технологии рекомбинантной ДНК.

Научная новизна исследования заключается в совершенствовании методологии контроля физико-химических показателей качества медицинских биопрепаратов. Разработаны и введены впервые: классификация и фармакопейные требования к оценке подлинности первичной структуры и значимых посттрансляционных модификаций рекомбинантных факторов свертывания крови, фармакопейные требования к

номенклатуре контролируемых показателей качества рекомбинантных терапевтических белков модифицированных PEG и фармакопейные требования к оценке подлинности первичной структуры рекомбинантных интерферонов альфа-2b и бета-1b. Впервые разработаны и представлены: требования к разработке и аттестации стандартных образцов, предназначенных для подтверждения подлинности первичной структуры и значимых посттрансляционных модификаций рекомбинантных терапевтических белков, позволяющие разрабатывать индивидуальные программы аттестации независимо от наличия международных стандартных образцов; фармакопейные стандартные образцы, предназначенные для подтверждения подлинности аминокислотной последовательности рекомбинантных интерферонов альфа-2b и бета-1b (ФСО.3.2.00433, ФСО.3.2.00456 и ФСО.3.2.00477). Научная новизна исследования подтверждена 4 патентами РФ на изобретение: способ количественного определения глицина в биологических лекарственных препаратах методом гидрофильной вискоэффективной жидкостной хроматографии (патент на изобретение РФ № 2700831), способ подтверждения структуры рекомбинантного интерферона бета-1b (патент на изобретение РФ № 2780675), способ количественного определения ионов алюминия атомно-абсорбционной спектроскопией с электротермической атомизацией (патент на изобретение РФ № 2799235), определение полисорбата 80 в биологических лекарственных препаратах (патент на изобретение РФ № 2812788).

Теоретическая значимость исследования заключается в разработке автором нормативных документов, содержащих фармакопейные требования к оценке подлинности первичной структуры и значимых посттрансляционных модификаций рекомбинантных интерферонов, рекомбинантных факторов свертывания крови, PEG-модифицированных рекомбинантных белков, гармонизированные с международными нормативными документами. Разработке требований к аттестации стандартных образцов, предназначенных для подтверждения подлинности первичной структуры и значимых посттрансляционных модификаций рекомбинантных терапевтических белков, позволяющих разрабатывать индивидуальные программы аттестации независимо от наличия международных стандартных образцов. Результаты исследований систематизированы в научно-методических изданиях и проектах нормативных документов федерального уровня (фармакопейных статьях), предназначенных для включения в Государственную фармакопею РФ.

Практическая значимость работы заключается в разработке унифицированных методик высокоэффективной хроматографии гидрофильного взаимодействия для селективного определения аминокислот, эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения полисорбата 80, атомно-абсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией для определения ионов алюминия в биологических лекарственных препаратах. Разработке стандартного образца предприятия для оценки подлинности аминокислотной последовательности и профиля гликозилирования рекомбинантного седьмого активированного фактора свертывания крови. Научные результаты исследований - разработанные фармакопейные стандартные образцы рекомбинантного интерферона альфа-2b, методики селективного определения аминокислот и полисорбата 80 в биологических лекарственных препаратах методом ВЭЖХ, внедрены и применяются для контроля и оценки качества лекарственных препаратов, производимых фармацевтическими предприятиями РФ.

Цели и задачи исследования сформулированы конкретно. Структура работы логична и обоснована. Комплексный подход в решении задач диссертационной работы позволяет создать целостную картину о необходимости разработки нормативных документов содержащих гармонизированные с международными нормативными документами требования к оценке подлинности биологических лекарственных препаратов, а также процедуры разработки и аттестации стандартных образцов подлинности структуры рекомбинантных белков (седьмой активированный фактор свертывания крови, интерфероны альфа и бета).

Методологическим решением поставленных задач явилось всестороннее изучение и анализ отечественных и зарубежных источников литературы и нормативных документов в области научного исследования, разработка и реализация индивидуальных программ аттестации стандартных образцов негликозилированных белков и гликозилированных белков, а также разработка унифицированных оптимизированных методик количественной оценки вспомогательных веществ с привлечением общепринятых и специальных методов исследований.

Личный вклад диссертанта на всех этапах выполнения исследования не вызывает сомнения. Основные результаты проведенного научного исследования доложены, обсуждены и одобрены на научно-практических конференциях различного уровня.

По материалам диссертации опубликована 31 научная работа, где отражены основные положения и выводы по теме диссертации, в том числе 18 работ в изданиях, включенных в Перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Выводы, сформулированные Устинниковой О.Б., отвечают поставленной цели и задачам и логически вытекают из проделанной работы. Анализ

автореферата диссертации Устинниковой Ольги Борисовны «Совершенствование методологии оценки физико-химических показателей качества биологических лекарственных препаратов», позволяет сделать вывод о том, что диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология.

Академик РАН,
доктор медицинских наук,
директор ФКУЗ Ставропольский
противочумный институт
Роспотребнадзора



Александр Николаевич Куличенко

Кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник ФКУЗ
Ставропольский противочумный институт
Роспотребнадзора



Сергей Владимирович Писаренко

Подписи академика РАН, доктора медицинских наук Куличенко А.Н
и кандидата химических наук Писаренко С.В. заверяю:

Ученый секретарь ФКУЗ Ставропольский противочумный институт
Роспотребнадзора, кандидат биологических наук

09.06.2025



Т.Л. Красовская

Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Ставропольский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора)

Адрес: 355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15

Телефон: 8(865-2) 26-03-12

E-mail: stavnipchi@mail.ru