

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Устинниковой Ольги Борисовны на тему: «Совершенствование методологии оценки физико-химических показателей качества биологических лекарственных препаратов», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология (биологические науки)

Биологические лекарственные препараты (терапевтические белки, вакцины последнего поколения) - наиболее перспективные и интенсивно развивающиеся препараты на фармацевтическом рынке. Обеспечение эффективности и безопасности их клинического применения является сложной и многофакторной проблемой, решение которой невозможно без внедрения в биотехнологическое производство новых высокотехнологичных методов и актуализации существующих регуляторных требований к оценке качества лекарственных средств.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Устинниковой О.Б., посвященная совершенствованию экспертизы качества терапевтических белков и вакцин, обусловленному гармонизацией требований к оценке физико-химических показателей с международными, разработкой унифицированных требований к аттестации СО для подтверждения подлинности структуры рекомбинантных белков и индивидуальных программ их аттестации, разработкой методик для подтверждения подлинности рекомбинантных белков и количественной оценки вспомогательных веществ, очень актуальна и своевременна.

Результаты исследования получены при выполнении пяти государственных заданий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с использованием сертифицированного, откалиброванного оборудования и высокотехнологичных методов. Показана воспроизводимость результатов исследований. Статистические методы обработки данных соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна является несомненной, подтверждена регистрацией четырёх патентов на изобретение РФ

Впервые разработан и внедрен в практику фармацевтической экспертизы алгоритм оценки подлинности структуры рекомбинантных белков (метиониновой и безметиониновой форм рЧИФН альфа-2b, рЧИФН бета-1b и РФСК VIIa):

- разработаны и гармонизированы с международными требованиями к оценке подлинности и чистоты;

- разработаны программы аттестации СО подтверждения подлинности структуры молекул указанных белков, в соответствии с которыми аттестованы ФСО и СО предприятия;

- стандартизованы условия подтверждения подлинности первичной структуры рЧИФН альфа-2b и рЧИФН бета-1b;

- для оценки подлинности структуры рЧИФН бета-1b разработана методика на основе метода пептидного картирования с ВЭЖХ-разделением продуктов ферментативного гидролиза.

Впервые разработаны требования к оценке физико-химических показателей качества ПЭГ-модифицированных рекомбинантных интерферонов.

Требованиям научной новизны отвечают результаты фармакопейной классификации рекомбинантных факторов свертывания крови, а также требования к оценке физико-химических показателей качества указанных белков.

Разработаны новые методики для оценки количественного содержания ряда вспомогательных веществ в БЛП: определения аминокислот на основе ВЭЖХ гидрофильного взаимодействия; количественного определения полисорбата-80 на основе ВЭЖХ; методика атомно-абсорбционного определения ионов алюминия в сорбированных БЛП.

На основании результатов диссертационного исследования обосновано применение ФСО 3.2.00433 (метиониновая форма рЧИФН альфа-2b),

ФСО.3.2.00456 (безметиониновая форма рЧИФН альфа-2b), ФСО.3.2.00447 (рЧИФН бета-1b) для оценки подлинности методом пептидного картирования образцов соответствующих фармацевтических субстанций разных производителей.

Результаты диссертационной работы, посвященной актуальным вопросам экспертизы качества отдельных групп БЛП в части совершенствования и гармонизации нормативных требований, стандартизации оценки подлинности действующих веществ и чистоты с применением разработанных подходящих СО, систематизации требований к разработке и аттестации отечественных первичных стандартов для подтверждения структуры рекомбинантных белков, новые методические решения для оценки содержания вспомогательных веществ представляют интерес и ценность для дальнейшего развития нормативно-регуляторных требований к качеству ЛП, необходимых для выпуска в практику безопасных и высокоэффективных ЛС.

Полученные данные о подходах к совершенствованию оценки качества ЛС на основе рекомбинантных белков (ИФН и РФСК VIIa) могут быть использованы для решения аналогичных проблем при оценке качества других наименований БЛП.

Существенным аспектом теоретической значимости исследования является продемонстрированная автором реализация программ разработки и аттестации СО.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в гармонизации нормативных требований к оценке физико-химических показателей, что позволит обеспечить надлежащее качество БЛП, а также эффективность и безопасность их применения. Целесообразно применение результатов работы в научной и практической деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» при подтверждении качества БЛП по физико-химическим показателям и проведении экспертизы материалов регистрационных досье

ЛС. Разработанные требования, методики анализа и ФСО могут быть использованы разработчиками и производителями БЛП

По материалам диссертации опубликована 31 научная работа, из которых 18 статей - в научных журналах, рекомендуемых ВАК, 5 статей в других изданиях, 4 – в материалах конференций.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, содержит достаточное количество иллюстрированного материала, в полной мере отражающего результаты исследования.

Сформулированные автором цель и задачи исследования достигнуты полностью. Научные положения, выносимые на защиту, методические решения и практические внедрения базируются на достаточном объеме экспериментального материала для получения достоверных результатов. Выводы обоснованы и аргументированы, являются логическим завершением работы.

Заключение

Диссертационная работа Устинниковой Ольги Борисовны на тему: «Совершенствование методологии оценки физико-химических показателей качества биологических лекарственных препаратов», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология (биологические науки) является завершенной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной проблемы - обеспечения и поддержания высоких стандартов качества биологических лекарственных препаратов путем совершенствования методологии оценки их физико-химических показателей качества. По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Устинниковой Ольги Борисовны отвечает требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлениями Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от

28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690, от 26.01.2023 №101, от 18.03.2023 №415, 26.10.2023 №1786, от 25.01.2024 №62, от 16.10.2024 №1382 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор, Устинникова Ольга Борисовна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология (биологические науки).

Руководитель научного направления по иммунобиотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
105064, г. Москва, Малый Казенный пер.,5А
Тел. +7(495) 917-49-00
e-mail:mech.inst@mail.ru

Доктор медицинских наук,
профессор
«19» мая 2025 г.

Михайлова Наталья Александровна

Подпись Михайловой Натальи Александровны заверяю
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
105064, г. Москва, Малый Казенный пер.,5А
Тел. +7(495) 917-49-00
e-mail:mech.inst@mail.ru

Васильева Анна Викторовна

«19» мая 2025 г.

