

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук (15.00.01 - Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора, заведующего кафедрой фармации и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Петрова Александра Юрьевича на диссертационную работу **Корниловой Ольги Геннадьевны «Теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к обеспечению специфической безопасности и стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека»**, представленную на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

### Актуальность темы исследования

Оптимизация системы обращения лекарственных средств, гарантирующая их безопасность, эффективность и качество, является государственной стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации. Как в зарубежной медицинской практике, так и в нашей стране в последние десятилетия при инфузионной терапии неотложных и иммунодефицитных состояний широко применяют лекарственные препараты, получаемые из плазмы крови человека, в частности, иммуноглобулины и альбумины. Однако, эти препараты вызывают опасные нежелательные реакции при недостаточном качестве.

Особой категорией нежелательных реакций, возникающих при применении этих препаратов, являются побочные эффекты, возникающие вследствие активации ряда систем гомеостаза (калликреин-кининовой, плазминовой, свертывающей системы и системы комплемента). Эти эффекты обусловлены контаминацией готовой лекарственной формы остаточными количествами таких плазменных веществ, как антиэритроцитарные антитела, факторы свертывания крови, ферменты и др.

В США и во многих странах Европы существенно обновлены требования к производству и качеству лекарственных препаратов из плазмы крови человека, усовершенствованы и стандартизованы методы контроля их качества по показателям «Антикомплементарная активность», «Анти-А и анти-В

гемагглютинины», «Анти-D антитела», «Активатор прекалликреина», применяются стандартные образцы.

Российские стандарты качества на лекарственные препараты иммуноглобулинов и альбумина человека в течение длительного времени не подвергались актуализации, в связи с чем нуждались в пересмотре ввиду отсутствия необходимых показателей качества и норм по содержанию антиэритроцитарных антител, активатора прекалликреина и методов контроля, гармонизированных с международными фармакопейными требованиями. Существующая методика оценки уровня антикомплементарной активности нуждалась в оптимизации и стандартизации. Контроль качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека по их тромбогенному потенциалу не был регламентирован. Также отсутствовали отечественные стандартные образцы содержания гемагглютининов, анти-D антител, активатора прекалликреина, антикомплементарной активности.

Таким образом, описанные выше проблемы обуславливают актуальность и необходимость 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.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Большой объем теоретических и экспериментальных исследований с применением комплекса современных методов системного анализа, методологии стандартизации, документальной экспертизы, иммунобиологических методов исследования (реакции связывания комплемента, гемагглютинации, амидолитического расщепления, коагулометрии) позволили автору обосновать научные положения, выводы и рекомендации. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, нашли отражение в четко сформулированных выводах.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Использование большого объема фактического материала, полученного с применением широкого спектра иммунобиологических методов исследования,

соответствующих приборов и оборудования, позволили автору получить результаты с высокой степенью достоверности. Примененные методы статистической обработки результатов, подтвержденные таблицами и рисунками, также подтверждают достоверность результатов диссертационной работы.

Автором впервые обосновано понятие специфической безопасности препаратов крови человека и определена методология стандартизации и контроля качества иммуноглобулинов и альбумина человека по специфической безопасности.

Получены новые данные при изучении тромбогенного потенциала лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека отечественного производства.

Впервые разработана методология и проведена валидация методик определения уровня антикомплементарной активности, содержания антиэритроцитарных антител, активатора прекалликреина в лекарственных препаратах иммуноглобулинов и альбумина человека.

Требованиям научной новизны соответствуют результаты разработки и аттестации стандартных образцов для определения уровня антикомплементарной активности, содержания анти-А и анти-В гемагглютининов, анти-Д антител, активатора прекалликреина.

Диссертантом впервые разработаны методические рекомендации по экспертной оценке специфической безопасности препаратов крови.

Научная новизна работы подтверждена получением трех патентов на изобретения РФ (№ 2577703 от 09.02.2015; № 2671415 от 05.06.2017; № 2682714 от 18.12.2017).

Новизна достигнутых результатов и выводов не противоречит основным сведениям, полученным ранее другими авторами.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа Корниловой О. Г. имеет большое теоретическое и практическое значение для фармацевтической науки и медицинской промышленности.

1. Научно обоснованы и разработаны «Методические рекомендации по экспертной оценке специфической безопасности препаратов крови», которые внедрены в деятельность ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и используются при экспертной оценке препаратов крови человека.

2. Разработаны, аттестованы и внедрены в практику ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и предприятий по производству лекарственных препаратов из плазмы крови человека три стандартных образца:

- 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-D антител» (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, Акт о внедрении от 09.01.2020 г.).

3. Результаты исследований по оценке специфической безопасности иммуноглобулинов и альбумина человека включены в «Руководство по экспертизе лекарственных препаратов крови» (Акт внедрения от 28.12.2017 г.).

4. Автором унифицированы методики оценки содержания анти-А и анти-В гемагглютининов, анти-D антител, активатора прекалликреина, уровня антикомплементарной активности и внедрены в систему качества отечественных иммуноглобулинов и альбумина человека.

5. Разработаны четыре общие фармакопейные статьи

- ОФС.1.8.2.0007.15 «Определение антикомплементарной 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-D антитела в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека»;

- ОФС.1.8.2.0013.18 «Определение содержания активатора прекалликреина в лекарственных препаратах из плазмы крови человека», которые включены в ГФ РФ XIV издания.

6. Разработанный проект ОФС «Определение анти-А и анти-В гемагглютининов в лекарственных препаратах из плазмы крови человека» рекомендован к включению в приложение ГФ РФ XIV издания.

7. Результаты исследований диссертанта явились основой актуализированных фармакопейных статей на препараты иммуноглобулинов человека: ФС.3.3.2.0007.15 «Имуноглобулин человека нормальный»; ФС.3.3.2.0008.15 «Имуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения», которые включены в ГФ РФ XIV издания.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ, ГОСТ Р 7.0.11-2011; построена по классическому принципу и включает в себя: введение, обзор литературы, главы собственных исследований, заключение, выводы, список литературы и приложения. Работа представлена на 301 странице машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками и 52 таблицами. Библиографический указатель включает 260 источников литературы, в том числе 160 на иностранных языках.

Обзор литературы в полной мере освещает современные проблемы обеспечения качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что Корнилова О.Г. хорошо владеет изучаемой научной проблемой. Автор проанализировала большой объем научных литературных данных, установила наиболее значимые аспекты безопасности фармакотерапии приоритетными препаратами из плазмы крови человека, выявила перспективное научное направление. Обзор заканчивается выводами, в которых сформулированы нерешенные задачи изучаемой проблемы.

Глава 2 содержит информацию об объектах исследования – лекарственных препаратах иммуноглобулинов и альбумина человека отечественного и зарубежного производства в различных лекарственных формах. Представлены сведения об используемых реагентах, материалах,

стандартных образцах, а также подробное описание иммунобиологических методов, основанных на реакциях связывания комплемента, гемагглютинации, амидолитического расщепления хромогенного субстрата, а также характеристики клоттинговых и хромогенных методов оценки содержания факторов свертывания крови, метода проточной цитофлюориметрии.

В главе 3 автором представлены теоретические исследования по обоснованию методологии стандартизации и контроля качества иммуноглобулинов и альбумина человека по специфической безопасности. Используемый комплексный системный подход позволил Корниловой О.Г. структурировать закономерности развития нежелательных реакций при применении препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека и обосновать понятие специфической безопасности применительно к лекарственным препаратам крови человека. Методология стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека по специфической безопасности представлена автором как совокупность принципов и методов обеспечения их качества. Разработанные методологические подходы к стандартизации и оценке качества рассматриваемых препаратов крови человека по специфической безопасности автором успешно применены в дальнейших экспериментальных исследованиях.

Глава 4 посвящена обоснованию критериев оценки тромбогенного потенциала лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека и унификации методик, применимых для этих целей. Автором представлены результаты изучения тромбогенного потенциала пяти наименований препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения отечественных производителей и двух наименований – зарубежного производства по содержанию прокоагулянтных факторов свертывания крови, эндогенному тромбиновому потенциалу, изменению частичного тромбопластинового времени. Автором обоснована методика оценки тромбогенного потенциала препаратов иммуноглобулинов человека *in vivo* и установлена способность к тромбообразованию препаратов иммуноглобулинов трех (из четырех исследованных) наименований при внутривенном введении кроликам.

Представленные в главе 5 результаты экспериментальных исследований

по унификации методик контроля качества препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека по специфической безопасности позволили автору разработать проекты общих фармакопейных статей на методы контроля качества рассматриваемых лекарственных препаратов по антикомплементарной активности, содержанию анти-А и анти-В гемагглютининов, анти-Д антител, активатора прекалликреина.

Глава 6 содержит обоснование методологии валидации разработанных методик, так как для них не применимы общие принципы планирования валидационных исследований, а также критерии оценки пригодности. Автором разработаны алгоритмы и проведена валидация методик контроля качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека специфической безопасности, результаты которой подтверждают их пригодность для целей контроля качества рассматриваемых препаратов по показателям «Антикомплементарная активность», «Анти-А и анти-В гемагглютинины», «Анти-Д антитела», «Активатор прекалликреина».

В главе 7 автором изложены результаты разработки и аттестации стандартных образцов: ОСО 42-28-430 «Имуноглобулина 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. Доказана эффективность применения разработанных стандартных образцов 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.

Выводы достаточно полно отражают цель, задачи и содержание исследования и в необходимом объеме соответствуют итогам выполненной работы. Практические рекомендации четко сформулированы и являются значимыми для использования в деятельности экспертных учреждений, при разработке программ доклинического изучения лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека, стандартизации и контроле качества существующих и разрабатываемых препаратов, а также при производстве лекарственных препаратов из плазмы крови человека.

Имеются отдельные замечания и вопросы:

1. Ссылки на литературу в литературном обзоре иногда приводятся двумя разными способами - по фамилии первого автора и году издания и по номеру, согласно списка. Целесообразно использовать один метод ссылки на цитируемые источники.

2. В выводах по главе 1 как-то вскользь упоминаются стандартные образцы, хотя и раздел 1.3. главы и сама диссертация в значительной степени посвящена именно созданию методических основ разработки биологических стандартных образцов для контроля качества препаратов крови.

3. п.4 выводов в главе 1 очевиден для любых стандартных образцов, хоть химической, хоть биологической природы.

4. Глава 3 и сл. В списке литературы основные ссылки сделаны на ГФ 13 изд., следовало бы актуализировать на 14 издание, оно введено с 18 года, даже если конкретные ФС не изменялись (ст. 96, ссылки 25,26 и т.д.).

5. Стр. 97, рис.10 не ясно в чем заключается новизна и методология - это классическая схема фармацевтической разработки?

6. Выводы по главе 3 выглядят уж очень краткими, да и сама глава отличается телеграфным стилем. На наш взгляд следовало бы больше внимания уделить особенностям контроля качества препаратов крови человека по



безопасности и обеспечению безопасности в процессе производства – задача это весьма неординарная.

7. Гемолитическая единица СН50 и СН100 изображается по-разному (стр.49) в строку, хотя вероятность 50% или 100% принято писать как подстрочный индекс вероятности (стр.121, табл.12). Не ясно как принято и как все-таки правильно.

8. Выводы по гл.5 – вероятно ошибка в цифрах 1?(4). Кроме того такой важный и серьезный момент как разработка ОФС для фармакопеи остался как-то за рамками исследования.

9. Глава 6. Раздел 6.1. Обоснование методологии валидации, а в чем принципиальное различие процесса валидации любой аналитической методики. Как правило, валидация хоть методик анализа, хоть технологического процесса почти всегда очень творческий процесс и нет четкой регламентации мероприятий.

10. При разработке и аттестации стандартных образцов принято не только набирать результаты анализов, но и проводить межлабораторные сличения получаемых результатов. Считаете ли Вы, что для ведомственных СО это не является необходимой процедурой?

11. Процесс создания стандартных образцов часто является творческой задачей, но в чем заключается именно методология разработки СО для контроля качества препаратов крови? Имеется ли принципиальное отличие в процедуре разработки, аттестации и регистрации СО?

Приведенные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на серьезность и достоверность диссертационного исследования.

Содержание автореферата в полной мере отражает результаты приведенных в диссертации исследований.

#### **Заключение.**

Диссертационная работа Корниловой Ольги Геннадьевны на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к обеспечению специфической безопасности и стандартизации лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является законченной научно-

квалификационной работой, имеющей существенное значение для фармацевтической и биофармацевтической наук; в работе на основании большого объема выполненных теоретических и экспериментальных исследований осуществлено новое решение актуальной научной проблемы – стандартизация лекарственных препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека по специфической безопасности, имеющей важное медицинское, социальное и народнохозяйственное значение, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в редакции постановления правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 и от 01.10.2018 г. № 1168, а её автор Корнилова Ольга Геннадьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук  
(15.00.01 -Технология лекарств и организация фармацевтического дела),  
профессор, заведующий кафедрой фармации и химии федерального  
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Петров Александр Юрьевич

«25» сентябрь 20 10 г.

626028 г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.  
ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Телефон: +7343-214-85-20  
E-mail: [uniitmp@yandex.ru](mailto:uniitmp@yandex.ru)

Подпись профессора, д.ф.н. Петрова А.Ю.  
заверяю

Начальник Управления кадровой политики и  
правового обеспечения  
Дупракова Светлана Васильевна

