

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.02 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

аттестационное дело № 74.01-07/192-2024

решение диссертационного совета от «22» января 2025 года, № 2

О присуждении Колгановой Марии Алексеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка методик определения трастузумаба и антилекарственных антител к трастузумабу в биологических объектах методом ИФА», по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите «18» декабря 2024 (протокол заседания № 40/1) диссертационным советом ДСУ 208.002.02 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0864 от 18.07.2022 г.).

Соискатель Колганова Мария Алексеевна, 1996 года рождения, в 2018 году с отличием окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности 33.05.01 «Фармация», квалификация «Провизор».

Работает в должности заведующего лабораторией в обществе с ограниченной ответственностью «Мабскейл».

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Научные руководители:**

доктор фармацевтических наук, профессор, **Раменская Галина Владиславовна**, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт фармации имени А.П. Нелюбина, кафедра фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева, директор Института, заведующий кафедрой;

доктор фармацевтических наук, **Шохин Игорь Евгеньевич**, общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики», генеральный директор.

#### **Официальные оппоненты:**

**Белоусов Михаил Валерьевич** – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтического анализа, заведующий кафедрой;

**Калёкин Роман Анатольевич** – доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский центр

судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория судебно-химических и химико-токсикологических исследований, заведующий лабораторией. дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, утвержденном ректором, доктором медицинских наук, профессором Калининым Романом Евгеньевичем и подписанном доктором биологических наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), доцентом, заведующим кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии Черных Иваном Владимировичем и кандидатом фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцентом, доцентом кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Фроловой Мариной Александровной, указала, что диссертационная работа Колгановой Марии Алексеевны на тему: «Разработка методик определения трастузумаба и антилекарственных антител к трастузумабу в биологических объектах методом ИФА» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке и валидации методик определения трастузумаба и антител к нему, позволяющих оценить фармакокинетику и иммуногенность препарата в ходе проведения клинических исследований биоаналогичности, что имеет существенное значение для фармацевтической химии, фармакологии и клинической фармакологии и соответствует требованиям

п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом ректора № 1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Колганова Мария Алексеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

**На автореферат поступили отзывы от:**

Тернинко Инны Ивановны, доктора фармацевтических наук, доцента, начальника Испытательной лаборатории (Центра контроля качества лекарственных средств), профессора кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России и Ивкина Дмитрия Юрьевича, кандидата биологических наук, доцента, начальника центра экспериментальной фармакологии, доцента кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России.

Ковалевой Марии Александровны, кандидата биологических наук, руководителя научно-методической группы АО «НПО «Дом Фармации».

Панова Алексея Валерьевича, кандидата химических наук, доцента кафедры биотехнологии и промышленной фармации института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет».

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзывах доктора фармацевтических наук Тернинко Инны Ивановны и кандидата биологических наук Ивкина Дмитрия Юрьевича, кандидата биологических наук Ковалевой Марии Александровны, кандидата химических наук Панова Алексея Валерьевича содержатся вопросы уточняющего характера, на которые соискатель дал исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По результатам диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, из которых 4 – оригинальные статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 3 иные публикации по результатам исследования, а также 1 публикация в сборнике материалов международной научной-практической конференции.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Оценка биоаналогичности и иммуногенности препаратов «Трастузумаб» (ООО «Мабскейл», Россия) и «Герцептин<sup>®</sup>» (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария) в рамках двойного слепого рандомизированного сравнительного клинического исследования I фазы с участием здоровых добровольцев / **М.А. Колганова**, Е.Е. Бекетов, В.В. Писарев, А.В. Иванов, С.В. Васильев,

- И.Е. Шохин // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2023. – Том 12. – № 3. – С. 240-249. [Scopus].
2. Разработка и валидация методики определения нейтрализующих антител к трастузумабу в сыворотке крови человека методом иммуноферментного анализа / М.А. Колганова, О.С. Сагимбаева, Ю.С. Борисова, Е.Е. Бекетов, И.Е. Шохин // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2023. – Том 12. – № 2. – С. 190-197. [Scopus].
3. Разработка и валидация методики определения антител к трастузумабу в сыворотке крови человека методом иммуноферментного анализа / О.А. Елисеева, М.А. Колганова, И.Е. Шохин, С.П. Дементьев, А.М. Власов, А.А. Замятнин, Н.С. Дубовик, А.Ю. Савченко, Н.В. Дозморова, В.Г. Лужанин // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2022. – Том 11. – № S4. – С. 120-127.

Общий объем публикаций составляет 7,3 печатных листа.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* чувствительная и селективная методика количественного определения трастузумаба в сыворотке крови человека методом иммуноферментного анализа (ИФА) со спектрофотометрическим способом детектирования, характеризующаяся широким аналитическим диапазоном и простотой выполнения анализа;

*разработана* методика полуколичественного определения анти-лекарственных антител к трастузумабу в сыворотке крови человека методом ИФА со спектрофотометрическим способом детектирования, обладающая высокой чувствительностью и устойчивостью к присутствию интерферирующего трастузумаба в биологических образцах;

*предложен* подход к пробоподготовке образцов сыворотки крови человека при определении анти-лекарственных антител к трастузумабу с использованием кислотной диссоциации иммунных комплексов «препарат-антитело к препарату» и дальнейшего аффинного отделения трастузумаба с помощью твердой фазы;

*доказана* путем полной валидации в соответствии с актуальной нормативной документацией применимость разработанных методик для проведения аналитической части сравнительного клинического исследования биоаналогичности препаратов трастузумаба;

*доказана* фармакокинетическая эквивалентность (биоаналогичность) исследуемого препарата «Трастузумаб» (ООО «Мабскейл», Россия) и препарата сравнения «Герцептин<sup>®</sup>» (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария) в рамках проведения клинического исследования I фазы с участием здоровых добровольцев;

*доказана* сопоставимая низкая иммуногенность сравниваемых препаратов трастузумаба с учетом полученных экспериментальных данных, свидетельствующих об отсутствии анти-лекарственных антител в крови добровольцев-участников сравнительного клинического исследования биоаналогичности;

*введены* в состав регистрационного досье отечественного биоаналога «Трастузумаб» данные о фармакокинетике, иммуногенности и биоаналогичности исследуемого препарата, полученные в ходе клинического исследования I фазы.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказана* теоретическая значимость необходимости разработки биоаналитических методик, предназначенных для сопровождения сравнительных клинических исследований с последующим установлением

биоаналогичности сравниваемых препаратов, способствующих регистрации отечественного препарата-биоаналога на основе молекулы трастузумаба;

применительно к проблематике диссертации результативно (с получением обладающих новизной результатов) *использован* современный биологический метод иммуноферментного анализа со спектрофотометрическим способом детектирования, в частности, такие его форматы как непрямой ИФА и мостиковый ИФА;

*изложены* подходы к разработке биоаналитических методик, позволяющих провести оценку фармакокинетики и иммуногенности, не только для препаратов трастузумаба, но других биологических препаратов на основе технологии моноклональных антител, включая также препараты-биоаналоги;

*раскрыты* возможности использования разработанных методик не только для проведения аналитической части клинических исследований биоаналогичности, но и для терапевтического лекарственного мониторинга трастузумаба, а также лабораторного мониторинга безопасности терапии, путем оценки иммуногенности препарата при многократном введении;

*изучены* современные литературные данные о структуре, механизме действия, фармакокинетики и иммуногенности молекулы трастузумаба, а также актуальные нормативные требования к разработке и регистрации биоаналоговых лекарственных препаратов, в том числе препаратов моноклональных антител;

*проведена модернизация* условий пробоподготовки биологических образцов с кислотной диссоциацией и аффинным отделением интерферирующего препарата при определении его иммуногенности, применимых не только для молекулы трастузумаба, но и для других биологических препаратов моноклональных антител.



**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

*разработаны и внедрены* в работу ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (Акт внедрения б/н от 25.08.2023 г.) и ООО «Сайнтифик Комплайнс» (Акт внедрения б/н от 04.12.2023 г.) биоаналитические методики количественного определения трастузумаба и полуколичественного определения анти-лекарственных антител к трастузумабу в сыворотке крови человека методом ИФА, а также методы и подходы к изучению фармакокинетики и иммуногенности биоаналоговых лекарственных препаратов моноклональных антител;

*внедрены* путем внесения в регистрационное досье препарата компанией ООО «Мабскейл» (Акт внедрения б/н от 22.09.2023 г.) результаты сравнительного изучения фармакокинетики и иммуногенности биоаналогового препарата «Трастузумаб» в рамках проведения клинического исследования I фазы.

*определены* перспективы дальнейшего использования разработанных биоаналитических методик как для анализа биологических образцов субъектов других клинических исследований препарата «Трастузумаб» (клинические исследования III фазы и пострегистрационные), так и для анализа других объектов, созданных на основе молекулы трастузумаба (лекарственных препаратов-конъюгатов антител с малыми молекулами химиотерапевтических агентов);

*представлены* практические рекомендации по дальнейшему применению основных результатов исследования;

*другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов:* по результатам диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из которых 4 – оригинальные статьи в

журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 3 иные публикации по результатам исследования, а также 1 публикация в сборнике материалов международной научной-практической конференции.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* было использовано современное сертифицированное поверенное оборудование (планшетный иммуноферментный анализатор Stat Fax 3200, Awareness Technology Inc, США), а также ряд вспомогательного и общелабораторного оборудования для проведения ИФА (автоматический промыватель планшетов, термошейкеры, весы аналитические, дозаторы пипеточные одно- и многоканальные, рН-метр, встряхиватели, установка получения воды очищенной), сертифицированные реактивы и стандартные образцы. В ходе разработки и валидации биоаналитических методик, а также при расчете фармакокинетических параметров сравниваемых препаратов и установлении их биоаналогичности было собрано достаточное количество экспериментальных данных, а также проведена их статистическая обработка с использованием общепринятых современных подходов (описательные статистики, дисперсионный анализ), что позволило подтвердить достоверность полученных результатов.

*теория* основывается на систематическом анализе отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертационного исследования (69 иностранных источников, 32 – на русском языке), а также на требованиях актуальной нормативной документации, посвященной валидации биоаналитических методик и проведению сравнительных исследований биоаналогичности биологических лекарственных препаратов, в частности, препаратов моноклональных антител и их биоаналогов;

*идея* базируется на результатах анализа и обобщения имеющихся в российских и иностранных источниках литературных данных, посвященных

препарату трастузумаб и биоаналогам на его основе, а также существующим методикам определения трастузумаба в различных биологических объектах с целью оценки фармакокинетики и иммуногенности препарата;

*использованы* общепринятые методы сбора, обобщения, интерпретации и статистической обработки собранных в ходе исследования данных, полученных с использованием современного биологического метода иммуноферментного анализа; статистический анализ результатов проведен в программном обеспечении R, «Microsoft Office Excel 2021», PK Solutions 2.0, а также Statistica®.

**Личный вклад соискателя состоит в:**

*определении* научного направления диссертационной работы, выборе основного объекта исследования – молекулы трастузумаба;

*проведении* информационного поиска и обобщения литературных данных, посвященных основному объекту исследования и существующим биоаналитическим методикам определения трастузумаба и антилекарственных антител к трастузумабу в биологических объектах, в процессе которого был проанализирован 101 источник, из которых 69 – на иностранном языке;

*определении* цели и задач исследования, составлении плана экспериментальных работ, выполнении экспериментальной части исследования по разработке и валидации биоаналитических методик, а также анализу исследуемых образцов здоровых добровольцев в рамках выполнения аналитической части клинического исследования биоаналогичности препаратов трастузумаба;

*разработке* эффективного подхода к пробоподготовке биологических образцов при оценке иммуногенности, позволяющего определять антилекарственные антитела в присутствии высоких концентраций препарата;

*сборе, обработке и обобщении* данных о концентрации трастузумаба и наличии/отсутствии анти-лекарственных антител к препарату в образцах сыворотки крови добровольцев, с дальнейшей оценкой фармакокинетики и иммуногенности сравниваемых препаратов, а также установлением их биоаналогичности;

*статистической обработке данных* на каждом этапе исследования согласно требованиям актуальной нормативной документации в области валидации биоаналитических методик, оценки фармакокинетики, иммуногенности и биоаналогичности биологических лекарственных препаратов;

*внедрении* результатов диссертационной работы в работу ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», ООО «Сайнтифик Комплайнс», а также внесении полученных результатов изучения фармакокинетики и иммуногенности препарата «Трастузумаб» в регистрационное досье компанией ООО «Мабскейл».

*написании* текста диссертационной работы, автореферата, подготовке, оформлении и переводе на иностранный язык (при необходимости) публикаций по теме диссертационного исследования, представлении и обсуждении полученных результатов на научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

Вклад автора является основополагающим на всех этапах теоретических и экспериментальных исследований, а также в процессе внедрения результатов работы в практическую деятельность.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16

Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора № 1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов уточняющего характера, на которые соискатель, Колганова Мария Алексеевна, дала исчерпывающие ответы.

На заседании 22 января 2025 года по результатам защиты диссертационный совет принял решение: за предложенное решение актуальной научно-практической задачи по разработке биоаналитических методик, позволяющих провести аналитическую часть клинических исследований биоаналогичности, с целью оценки фармакокинетики и иммуногенности биологических препаратов моноклональных антител, что имеет существенное значение для нужд современной фармацевтической науки, присудить Колгановой Марии Алексеевне ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, присутствовавших на заседании, из них 12 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (9 человек по

специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 3 человека по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), из 24 человек, входящих в состав диссертационного совета, утвержденного приказом ректора № 0864/Р от 18.07.2022 г. (3 доктора наук дополнительно введены в совет для разовой защиты), проголосовали: «за» - 22, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

Председатель  
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Демина Наталья Борисовна

«23» января 2025 года