

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Колесниковой Оксаны Николаевны на тему «Оптимизация количественной оценки фенола и тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.6 - биотехнология

В процессе производства иммунобиологических лекарственных препаратов могут использоваться различные консерванты для обеспечения их стабильности и безопасности. Основными консервантами, входящими в состав зарегистрированных в Российской Федерации иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП), являются тиомерсал, фенол и в случае некоторых зарубежных препаратов – 2-феноксизтанол. Международные и отечественные организации разрабатывают нормативные документы для контроля содержания консервантов в диапазоне концентраций, обеспечивающих эффективность и безопасность их применения в составе ИЛП (ГФ РФ XIV, 2018; European Pharmacopoeia 11.0, 2023; Food and Drug Administration, 2018). Фармакопейными методиками являются: спектрометрическая - по количественному определению фенола в биологических лекарственных препаратах (ГФ РФ ОФС 1.7.2.0028.18, 2018), колориметрическая - по определению фенола в иммунных сыворотках и вакцинах (European Pharmacopoeia 01/2008:20515, 2023), колориметрическая – по определению тиомерсала в биологических лекарственных препаратах (ГФ РФ ОФС 1.7.2.0025.18, 2018).

В связи с этим наиболее доступными и востребованными являются методики, основанные на методах газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ГЖХ и ВЭЖХ), и атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС), при введении которых в практику аккредитованных лабораторий необходимо использовать стандартные образцы в качестве инструмента обеспечения внутрилабораторного контроля качества.

В ходе проведения исследований соискателем были успешно решены следующие задачи:

- проведен анализ существующих методических подходов к оценке содержания фенола и тиомерсала в ИЛП;
- разработаны на основе метода ААС (ртути холодного пара) валидированные методические условия оценки качества ИЛП по показателю «Тиомерсал»;
- разработаны на основе методов ГЖХ и ВЭЖХ валидированные методические условия оценки качества ИЛП по показателю «Фенол»;
- оценены результаты определения фенола и тиомерсала в ИЛП в разработанных валидированных методических условиях путем сопоставления с результатами, полученными при применении фармакопейных методик;
- разработаны фармакопейные стандартные образцы контроля стабильности использования валидированных методических условий оценки качества ИЛП по показателям «Фенол» и «Тиомерсал».

Научная новизна результатов исследований автора диссертационной работы заключается в следующем:

- впервые разработана методика, позволяющая применить метод ГЖХ для контроля ИЛП по показателю «Фенол»; подобрана хроматографическая колонка с соответствующими параметрами; разработаны оригинальные условия

хроматографирования, позволяющие исследовать все группы ИЛП, без предварительной пробоподготовки и разведения образцов; определена аналитическая область методики в диапазоне концентраций фенола от 1,0 до 5,0 мг/мл; выбран внутренний стандарт – 2-феноксэтанол (Патент на изобретение Российской Федерации № 2693518);

- разработана методика для количественного определения фенола в ИЛП на основе метода ВЭЖХ; выбрана колонка с соответствующими параметрами и условиями хроматографирования; определена аналитическая область методики в диапазоне концентраций фенола от 0,05 до 0,15 мг/мл;

- разработана методика, позволяющая применить метод ААС холодного пара ртути, для контроля ИЛП по показателю «Тиомерсал»; определена аналитическая область методики в диапазоне концентрации ионов ртути от 10 мкг/л до 40 мкг/л; разработаны условия пробоподготовки испытуемых образцов, позволяющие проводить контроль качества всех групп препаратов;

- разработанные методики валидированы и соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации и International Council for Harmonisation к аналитическим методикам; изучено возможное влияние систематической ошибки на полученные результаты, показано отсутствие статистической значимости систематической ошибки для каждой из разработанных методик;

- установлена сопоставимость результатов, полученных при использовании фармакопейной спектрофотометрической методики и разработанной методики на основе ВЭЖХ: значение критерия Фишера при анализе полученных результатов составило 0,93 при критическом табличном значении 3,96; установлено наличие статистически значимых различий результатов, полученных при использовании фармакопейной спектрофотометрической методики и разработанной методики на основе ГЖХ, обусловленных более высокой прецизионностью методики на основе ГЖХ, при сопоставимых средних арифметических значениях двух выборок: значение критерия Фишера при анализе полученных результатов составило 23,01, при критическом табличном значении 3,96;

- впервые на основе экспериментальных данных и статистического анализа сопоставимости результатов разработаны и аттестованы фармакопейные стандартные образцы: ФСО 3.1.00449 содержания фенола (для спектрометрии и ВЭЖХ) и ФСО 3.1.00451 содержания фенола (для ГЖХ), позволяющие контролировать стабильность определения фенола при проведении испытаний ИЛП с применением методик, основанных на спектрометрии, ВЭЖХ и ГЖХ;

- впервые на основе экспериментальных данных оценена сопоставимость результатов определения тиомерсала в ИЛП, полученных при использовании вновь разработанной методики в сравнении с фармакопейной: значение критерия Фишера при анализе полученных результатов составило 1,29 (при критическом табличном значении 3,96);

- впервые на основе экспериментальных данных и статистического анализа сопоставимости результатов показана возможность использования стандартного образца ФСО 3.1.00427 содержания тиомерсала в сорбированных ИЛП, аттестованного фармакопейной колориметрической методикой для контроля стабильности определения тиомерсала при проведении испытаний ИЛП с применением методики на основе ААС холодного пара.

Автор лично участвовала в проведении всего комплекса теоретических и экспериментальных исследований по разработке и валидации фармакопейных стандартных образцов фенола и тиомерсала и их методик определения в ИЛП.

Полученные результаты достоверны и обоснованы. Они основываются на достаточном количестве проверенных ИЛП, содержащих в составе фенол или тиомерсал в качестве консерванта.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в экспериментально обоснованной возможности применения методов ГЖХ и ВЭЖХ для контроля качества ИЛП по показателю «Фенол», позволяющих проводить испытания без предварительной пробоподготовки, в присутствии высокомолекулярных примесей (белков и полисахаридов) и других компонентов препаратов, а также экспериментально доказана возможность применения методики на основе метода ААС холодного пара ртути для контроля качества несорбированных и сорбированных ИЛП по показателю «Тиомерсал».

Результаты проведенных исследований реализованы и внедрены:

- внесением разработанной методики определения фенола в ИЛП методом ВЭЖХ в ОФС 1.7.2.0028.18 «Количественное определение фенола в биологических лекарственных препаратах» ГФ РФ (XIV, том 2);

- внесением разработанной методики определения тиомерсала в ИЛП методом ААС холодного пара в ОФС 1.7.2.0025.15 «Количественное определение тиомерсала в биологических лекарственных препаратах» ГФ РФ (XIV, том 2);

- внедрением разработанной методики количественного определения фенола в ИЛП на основе метода ГЖХ в практическую деятельность фармацевтической компании ООО «Гритвак» (акт внедрения от 01.11.2021 г);

- внедрением разработанной методики количественного определения тиомерсала в ИЛП на основе метода ААС холодного пара в практическую деятельность ФГУП Санкт-Петербургского научно-исследовательского института ФМБА России (акт внедрения от 13.03.2017 г).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- разработанные методики количественной оценки фенола методом газожидкостной и высокоэффективной хроматографии позволяют проводить контроль качества ИЛП по показателю «Фенол» на высоком технологическом уровне;

- разработанные фармакопейные стандартные образцы содержания фенола (ФСО 3.1.00449 и ФСО 3.1.00451) позволяют проводить контроль стабильности определения фенола с целью обеспечения внутрилабораторного контроля качества;

- разработанная методика количественной оценки тиомерсала методом ААС холодного пара позволяет проводить контроль качества ИЛП по показателю «Тиомерсал» на высоком технологическом уровне.

Основные научные результаты диссертации нашли свое отражение в 8 научных публикациях, из которых 3 статьи опубликованы в научных рецензируемых изданиях, 2 - в других изданиях, 2 - в материалах конференций, а также в патенте на изобретение - патент 2693518 Российская Федерация, МПК G01N 30/02 (2019/02) «Способ количественного определения фенола методом газожидкостной хроматографии в биологических лекарственных препаратах», опубликованном 03.07.2019 г.

Автореферат выполнен в соответствии с общими требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 на оформление диссертации и автореферата диссертации.

ВЫВОД: по оформлению, изложению основных идей и выводов диссертации, вкладу автора в проведенное исследование, новизне и практической значимости

приведенных результатов исследований автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Колесниковой Оксаны Николаевны соответствует 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, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62 «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор, Колесникова Оксана Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология (биологические науки).

Старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела
Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны России
(Московская область, Сергиево-Посадский район, 141306, г. Сергиев-Посад-6, ул. Октябрьская, д.11, телефон 8(496)-552-12-06)

кандидат медицинских наук

 Ковальчук Елена Анатольевна

Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского испытательного отдела
Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны России
(Московская область, Сергиево-Посадский район, 141306, г. Сергиев-Посад-6, ул. Октябрьская, д.11, телефон 8(496)-552-12-06)

кандидат технических наук,
старший научный сотрудник

 Чепуренков Николай Яковлевич

Подписи заверяю:

Врио ученого секретаря Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны России, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского управления Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны России
(Московская область, Сергиево-Посадский район, 141306, г. Сергиев-Посад-6, ул. Октябрьская, д.11, телефон 8(496)-552-12-06)

кандидат медицинских наук

22.11.2024



Пирожков Алексей Петрович