

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук Красильникова Игоря Викторовича на диссертационную работу 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

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационного исследования Колесниковой О.Н. обусловлена постоянным процессом совершенствования испытательного оборудования и необходимостью оптимизации используемых методик.

Использование консервантов в иммунобиологических лекарственных препаратах (ИЛП) предусмотрено международными и отечественными нормативными документами (ВОЗ, ЕР, USP, ГФ РФ). Диапазон концентраций регламентируется фармакопейными требованиями и позволяет обеспечить эффективность и безопасность применения консервантов.

Основными консервантами, входящими в состав (ИЛП) производящихся в Российской Федерации, являются тиомерсал и фенол.

Фармакопейными методами являются "Определение тиомерсала колориметрическим методом в реакции с дитизином", "Определение фенола спектрофотометрическим методом" и "Определение фенола колориметрическим методом".

Появление в лабораторной практике современного высокотехнологичного оборудования позволяет разрабатывать новые методики, обладающие большей избирательностью, чувствительностью, прецизионностью. Это позволяет оптимизировать количественную оценку консервантов в ИЛП с помощью методик, основанных на использовании газожидкостной хроматографии (ГЖХ), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС).

Стандартизация, оценка валидационных характеристик вновь разрабатываемых методик, оценка сопоставимости результатов с фармакопейными методами является актуальным направлением исследования.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна подтверждается патентом РФ №2693518 на изобретение «Способ количественного определения фенола в биологических лекарственных препаратах методом газожидкостной хроматографии», 03 июля 2019 г. Разработаны так же методические условия для количественного определения фенола в ИЛП на основе метода ВЭЖХ. Разработаны условия пробоподготовки и анализа количественного определения тиомерсала в препаратах ИЛП методом ААС-ХП. Получены результаты статистических исследований, подтверждающие возможность применения разработанных методик для контроля качества ИЛП.

Разработаны фармакопейные стандартные образцы: содержания фенола методом ГЖХ - ФСО 3.1.00451 и содержания фенола методами спектрофотометрическим, колориметрическим и ВЭЖХ – ФСО 3.1.00449.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена в рамках государственных заданий НИР ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России:

«Научное обоснование методов оценки качества, эффективности и безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов и их стандартизация», регистрационный № 01201275293 (акт внедрения результатов НИР от 28.12.2017);

«Совершенствование системы разработки и применения стандартных образцов, предназначенных для оценки качества, эффективности и

безопасности лекарственных средств», регистрационный № 115111740007 (акт внедрения результатов НИР от 28.12.2017);

«Научное обоснование перспективных направлений совершенствования иммунобиологических лекарственных препаратов, предназначенных для иммунопрофилактики инфекционных болезней», регистрационный № АААА-А18-118021590046-9 (акт внедрения результатов НИР от 13.12.2019);

«Разработка перспективных направлений совершенствования экспертизы качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных препаратов и стандартизация методов их оценки» № госрегистрации НИОКТР 121022000147-4 (ГЗ НИР 2021-2023).

Достоверность полученных результатов исследования обеспечивается использованием поверенного измерительного оборудования, прошедшего квалификацию испытательного и вспомогательного оборудования, а также статистического анализа полученных данных.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость заключается в обосновании возможности применения метода ГЖХ при определении содержания фенола во всех группах ИЛП, в присутствии высокомолекулярных примесей (белков и полисахаридов) и других компонентов препаратов, с применением отработанных условий хроматографического разделения, использованием колонки высокой полярности со связанной ПЭГ-фазой и пламенно-ионизационного детектора.

Показана возможность применения разработанной методики на основе ВЭЖХ для оценки содержания фенола в ИЛП и применения методики на основе атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара (ААС ХП) для оценки тиомерсала в составе как несорбированных, так и сорбированных ИЛП.

Разработанная методика определения фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии внесена в ОФС 1.7.2.0028.18 «Количественное определение фенола в биологических лекарственных препаратах» ГФ РФ (XIV, том 2).

Разработанная методика определения тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах методом атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара внесена в ОФС 1.7.2.0025.15 «Количественное определение тиомерсала в биологических лекарственных препаратах» ГФ РФ (XIV, том 2).

Разработанные фармакопейные стандартные образцы рекомендованы фармацевтическим предприятиям для контроля стабильности проведения испытаний количественного определения фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах.

Разработанная методика количественного определения фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах на основе метода газожидкостной хроматографии внедрена в практическую деятельность фармацевтической компании ООО «Гритвак» (акт внедрения от 01.11.2021). Разработанная методика количественного определения тиомерсала на основе метода атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара внедрена в практическую деятельность ФГУП Санкт-Петербургского научно-исследовательского института ФМБА России (акт внедрения от 13.03.2017).

Апробация результатов исследования, в том числе публикации в
рецензируемых изданиях

Апробация работы состоялась на заседании Ученого совета Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 28.11.2023).

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на третьей научно-практической конференции молодых ученых

«Приоритетные направления развития экспертной деятельности в области обращения лекарственных средств» (2014 г., г. Москва, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) и на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва 2019).

По результатам диссертационных исследований опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 – в рецензируемых изданиях, 2 - в других журналах, получен 1 патент на изобретение Российской Федерации.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Использованы методики, адекватные целям и задачам.

Поставленные задачи соответствуют цели работы и включают научный анализ международных и отечественных регуляторных требований, действующих методик контроля качества и используемых стандартных образцов, а также разработку методик определения фенола на основе хроматографических методов и методику определения мертиолята на основе атомно-абсорбционной спектрометрии (метод холодного пара), валидацию разработанных методик, разработку и аттестацию соответствующих стандартных образцов, оценку сопоставимости результатов с фармакопейными методиками.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором данных.

В разделе «Введение» автором обоснована актуальность исследования, освещены степень разработанности темы исследования, теоретическая и практическая значимость. Задачи четко сформулированы и согласуются с целью исследования.

Глава 1. Обзор литературы освещает современное состояние ключевых вопросов изучаемой темы. Проведен анализ отечественных и зарубежных

источников, ссылки на источники достоверны.

«Результаты собственных исследований» включают две главы.

Глава 2 включает материал по разработке методик количественного определения фенола, входящего в состав ряда иммунобиологических лекарственных препаратов. Методики разработаны на основе методов газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, валидационные исследования и результаты статистической оценки полученных данных не оставляют сомнений в пригодности разработанных методик для поставленной цели: оценки качества иммунобиологических лекарственных препаратов по показателю «Фенол».

Глава 3 включает материал по разработке методики определения тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах по количеству ртути, на основе метода атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара. Разработка методики заключается в подборе условий пробоподготовки и минерализации образцов, выборе стандарта сравнения и аналитической области методики, валидационные исследования и результаты статистической оценки полученных данных не оставляют сомнений в пригодности разработанной методики для поставленной цели: оценки качества иммунобиологических лекарственных препаратов по показателю «Тиомерсал».

В заключении проведен анализ литературных данных, анализ и обобщение собственных результатов. Выводы обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

Оценка выполненного диссертационного исследования в целом положительна, проведена большая скрупулезная работа по отработке современных методов определения содержания фенола и тиомерсала. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению работы нет. Есть несколько незначительных замечаний, которые касаются терминов, используемых в работе, и графического оформления результатов.

«Условия хроматографирования» - выражение, часто встречающееся в работе. Обычно, в хроматографии применяется выражение «условия проведения хроматографического процесса» или «условия проведения хроматографии», что связано с тем, что результат зависит от приборов, детекторов, сорбентов, т.е. процесса, а не измерения.

Графики оценки линейности методик для определения фенола и тиомерсала, как в диссертационной работе, так и в автореферате, показаны без учета стандартных отклонений для экспериментальных значений. В тексте диссертант поясняет незначительность отклонений, но обычно они наносятся на график.

Однако, указанные замечания не умаляют высокой значимости диссертационного исследования.

Соответствие специальности

Научные положения диссертации и результаты проведенного исследования соответствуют научной специальности 1.5.6. – Биотехнология (биологические науки): 8 – «Промышленная биотехнология, включая создание и применение промышленных микробных продуцентов», 9 – «Медицинские биотехнологии. Технологии производства вакцин», 12 – «Контроль качества и оценка безопасности пищевых, медицинских, ветеринарных и парфюмерно-косметических биопрепаратов».

Заключение

Диссертационная работа Колесниковой Оксаны Николаевны на тему: «Оптимизация количественной оценки фенола и тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология (биологические науки), выполненной под руководством Устинниковой Ольги Борисовны, является завершённой научно-квалификационной работой и содержит новое решение такой актуальной научной задачи как разработка и стандартизация методик

контроля качества ИЛП на содержание консервантов на базе современных технологий. По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Колесниковой Оксаны Николаевны 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 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Колесникова Оксана Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология (биологические науки).

Официальный оппонент:



Директор по науке Акционерного общества «Развитие биотехнологий»
Адрес: 119571, г. Москва, Проспект Вернадского, дом 96, п.2, офф.340
Телефон +7(925)776-58-21, e-mail: kiv06@mail.ru

доктор биологических наук

08.11.2024

Игорь Викторович Красильников

Подпись И.В. Красильникова заверяю



Ученый секретарь Акционерного общества «Развитие биотехнологий»
Адрес: 119571, г. Москва, Проспект Вернадского, дом 96, п.2, офф.340
Телефон +7(925)776-58-21, e-mail: kiv06@mail.ru

кандидат биологических наук

Цимбаревич Ирина Всеволодовна