

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)**

127051, Москва, Петровский бульвар д. 8 стр. 2. Тел. (499) 190-18-18, (495) 625-43-48, (495) 625-43-42,
e-mail: general@expmed.ru, <http://www.regmed.ru/>, ОКПО 58984171, ОГРН 1027700070903,
ИНН/КПП 7707306652/770701001

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. генерального директора
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

В.В. Косенко

« 09 » август 2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация КОЛЕСНИКОВОЙ Оксаны Николаевны на тему «Оптимизация количественной оценки фенола и тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.6 – «Биотехнология (биологические науки)» выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

В период подготовки диссертации соискатель Колесникова Оксана Николаевна работала экспертом 1-й категории, затем ведущим экспертом в

лаборатории биохимии медицинских иммунобиологических препаратов
Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Научный Центр
Экспертизы Средств Медицинского Применения» Министерства
Здравоохранения России.

Колесникова Оксана Николаевна в 1996 г. окончила Ташкентский
государственный университет имени М. Улугбека, биологический факультет,
по специальности «Биология».

Колесникова Оксана Николаевна была прикреплена в качестве
соискателя к Федеральному государственному бюджетному учреждению
науки «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из
протокола № 1 заседания Ученого Совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава
России от 17.03.2020, приказ об утверждении темы № 111 от 19.06.2020).

Справка об обучении № 437 выдана 26.08.2022 г. Федеральным
бюджетным учреждением науки «Московский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека.

Научный руководитель:

- Устинникова Ольга Борисовна, кандидат биологических наук,
Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Научный Центр
Экспертизы Средств Медицинского Применения» Министерства
Здравоохранения России, лаборатория биохимии медицинских
иммунобиологических препаратов, начальник лаборатории.

По итогам обсуждения диссертации Колесниковой Оксаны
Николаевны «Оптимизация количественной оценки фенола и тиомерсала в
иммунобиологических лекарственных препаратах» **принято следующее
заключение:**

Диссертация Колесниковой Оксаны Николаевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлены сведения и результаты по разработке и стандартизации унифицированных методик количественной оценки фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии и газожидкостной хроматографии и тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах с применением атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара и аттестации фармакопейных стандартных образцов для контроля качества лабораторных испытаний по показателям фенол и тиомерсал.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно проведен анализ литературных источников, касающихся выбранной темы. На основании анализа разработан план работы и этапы исследований, сформулированы цель и задачи, выбраны объекты, предмет, методология и методы исследования.

Самостоятельно выполнена экспериментальная часть работы, разработаны и валидированы оригинальные методики определения консервантов в иммунобиологических лекарственных препаратах: фенола на основе хроматографических методов анализа и тиомерсала на основе ААС ХП. Проведена сравнительная статистическая оценка сопоставимости результатов, полученных с применением разработанных методик и результатов, полученных фармакопейными методами. Аттестованы стандартные образцы содержания фенола и тиомерсала для контроля стабильности количественного определения консервантов в ИЛП. Оформлена техническая документация на стандартные образцы.

Автором самостоятельно выполнен сбор и статистическая обработка первичных данных, анализ полученных результатов и формулировка выводов при написании диссертационной работы.

Степень достоверности результатов исследования

Все экспериментальные исследования проводились с использованием аттестованного/калиброванного оборудования, прошедшего метрологическую поверку, в аккредитованной лаборатории Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Достоверность результатов обеспечивается статистической обработкой значительного объема экспериментальных данных, материалами по валидации и результатами сравнительных испытаний, для сравнительной оценки результатов испытаний применялись фармакопейные методы.

Результаты диссертационной работы получены при выполнении государственных заданий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России на осуществление прикладных научных исследований и разработок в период с 2015 г. по настоящее время при выполнении следующих научно-исследовательских работ:

- Научное обоснование методов оценки качества, эффективности и безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов и их стандартизация, № госрегистрации 01201275293 (акт внедрения результатов НИР от 28.12.2017 г.);

- Совершенствование системы разработки и применения стандартных образцов, предназначенных для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, № госрегистрации 115111740007 (акт внедрения результатов НИР от 28.12.2017 г.);

- Научное обоснование перспективных направлений совершенствования иммунобиологических лекарственных препаратов, предназначенных для иммунопрофилактики инфекционных болезней, № госрегистрации АААА-А18-118021590046-9 (акт внедрения результатов НИР от 13.12.2018 г.);

- Разработка перспективных направлений совершенствования экспертизы качества, эффективности и безопасности биологических

лекарственных препаратов и стандартизация методов их оценки (текущая тема НИР).

Апробация работы состоялась на заседании Ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (протокол № 7 от 28.11.2023)

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: третьей научно-практической конференции молодых ученых «Приоритетные направления развития экспертной деятельности в области обращения лекарственных средств» (Москва 2014); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» Москва 2019.

Научная новизна исследования

Разработана и валидирована оригинальная методика количественного определения фенола в ИЛП на основе метода ГЖХ. Подобраны хроматографическая колонка с неподвижной фазой полиэтиленгликоль и оригинальные условия хроматографирования. Определена аналитическая область методики. Показана возможность количественной оценки содержания фенола в вакцинах и аллергенах без предварительной пробоподготовки. Выбран способ расчета содержания фенола относительно внутреннего стандарта 2-феноксиэтанола. Зарегистрирован патент Российской Федерации №2693518 на изобретение «Способ количественного определения фенола в биологических лекарственных препаратах методом газожидкостной хроматографии» приоритет изобретения 26 ноября 2018 г., дата регистрации 3 июля 2019 г.

Разработана и валидирована методика количественного определения фенола в ИЛП на основе метода ОФ ВЭЖХ. Подобраны хроматографическая колонка с неподвижной фазой C18, условия хроматографирования и состав подвижной фазы. Определена аналитическая область методики.

Разработана и валидирована методика количественного определения тиомерсала в ИЛП на основе метода ААС ХП. Определена аналитическая

область методики, показана возможность построения калибровочной характеристики с использованием в качестве калибровочных растворов коммерческих растворов ионов ртути для ААС или растворов тиомерсала, приготовленных по навеске. Разработан порядок пробоподготовки образцов ИЛП, включающий условия минерализации, состав и объем реакционной смеси.

Впервые на основе экспериментальных данных проведена оценка сопоставимости результатов определения фенола и тиомерсала в ИЛП разработанными методиками в сравнении с фармакопейными.

Впервые разработаны и аттестованы фармакопейные стандартные образцы для контроля стабильности количественного определения фенола: ФСО 3.1.00449 содержания фенола (для спектрофотометрии и ВЭЖХ) и ФСО 3.1.00451 содержания фенола (для ГЖХ).

Впервые на основе экспериментальных данных, показана возможность использования ФСО 3.1.00427 содержания тиомерсала в сорбированных ИЛП, аттестованного колориметрическим методом для метода ААС ХП.

Практическая значимость исследования

Экспериментально обоснована возможность применения метода ГЖХ при определении фенола в ИЛП в присутствии высокомолекулярных примесей (белков и полисахаридов) и других компонентов препаратов, с применением отработанных (оригинальных) условий хроматографического разделения, и использованием колонки высокой полярности со связанной ПЭГ-фазой.

Экспериментально обоснована возможность применения методики на основе метода ВЭЖХ для оценки содержания фенола в ИЛП.

Введение данных методик в практику лабораторного контроля качества ИЛП позволяет повысить избирательность и прецизионность определения за счет применения высокотехнологичных методов ГЖХ и ВЭЖХ, что

достигается путем хроматографического разделения компонентов испытуемого образца.

Экспериментально показана возможность применения методики на основе метода ААС ХП ртути, для оценки тиомерсала в составе как несорбированных, так и сорбированных ИЛП.

Методики определения фенола на основе ГЖХ и ВЭЖХ, а также тиомерсала на основе ААС ХП рекомендованы предприятиям-производителям ИЛП, а также организациям и специалистам, проводящим экспертизу и оценку соответствия качества.

Разработанные ФСО рекомендованы фармацевтическим предприятиям для контроля стабильности проведения испытаний количественного определения фенола и тиомерсала в ИЛП.

Разработанная методика количественного определения фенола в ИЛП на основе метода ГЖХ внедрена в практическую деятельность фармацевтической компании ООО «Гритвак» (акт внедрения от 01.11.2021)

Разработанная методика количественного определения тиомерсала в ИЛП на основе метода ААС ХП внедрена в практическую деятельность ФГУП СПбНИИВС ФМБА России (акт внедрения от 13.03.2017).

Разработанная методика определения фенола в ИЛП методом ВЭЖХ 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 ИЛП методом ААС ХП внесена в ОФС 1.7.2.0025.15 «Количественное определение тиомерсала в биологических лекарственных препаратах» ГФ РФ (XIV, том 2)

Разработан проект ОФС «Количественное определение фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах методом ГЖХ» для ГФ РФ (статус-ожидание публикации).

В составе «Руководства по экспертизе иммунобиологических лекарственных препаратов» разработана глава 10 – «Количественное

определение фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах методом газожидкостной хроматографии».

Соответствие специальности

Диссертационная работа Колесниковой Оксаны Николаевны на тему «Оптимизация количественной оценки фенола и тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах» по тематике, методам исследования, научным положениям и выводам соответствует паспорту специальности: 1.5.6 – Биотехнология (биологические науки).

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, в которых отражено основное содержание диссертации, из них 3 – статьи в рецензируемых изданиях, 1 – патент на изобретение.

Наиболее значимые работы:

1. Колесникова О.Н. Определение мертиолята в иммунобиологических лекарственных препаратах методом атомно-абсорбционной спектроскопии (холодного пара) /О.Н.Колесникова, О.Б.Устинникова // Приоритетные направления развития экспертной деятельности в области обращения лекарственных средств: материалы третьей научно-практической конференции молодых ученых - Москва, 2014 - С. 18-22.

2. Колесникова О.Н. Оценка сопоставимости результатов определения фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах / О.Н.Колесникова, М.Г.Коротков, В.И.Малкова, О.Б.Рунова, О.Б.Устинникова, В.И.Климов// БИОпрепараты, профилактика, диагностика, лечение. - 2015. - Т.15 №4, С.44-51.

3. Колесникова О.Н. Определение мертиолята в несорбированных ИЛП методом атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара (ААС-ХП) по ионам ртути. Часть 1: отработка методики и оценка результатов определения ионов ртути колориметрическим методом и методом ААС-ХП / О.Н. Колесникова, О.Б. Устинникова, О.Б. Рунова, В.П. Бондарев //

БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2015. - (54), №2 С. 59-63.

4. Колесникова О.Н. Разработка и валидация методики количественного определения фенола методом газожидкостной хроматографии в биологических лекарственных препаратах / О.Н. Колесникова, О.Б. Рунова, О.Б. Устинникова // Химико-фармацевтический журнал. - 2018. - Том 52, №5, С.60-64.

5. Колесникова О.Н. Консерванты в иммунобиологических препаратах: необходимость наличия и методы количественной оценки / О.Н. Колесникова, О.Б. Устинникова, А.А. Мовсесянц // Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы : материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - Москва, 2019. - С. 20-21.

6. Колесникова О.Н. Способ количественного определения фенола методом газожидкостной хроматографии в биологических лекарственных препаратах / О.Н. Колесникова, О.Б. Устинникова, О.Б. Рунова // Патент Российской Федерации на изобретение № 2693518 от 3 июля 2019.

7. Колесникова О.Н. Разработка и аттестация стандартных образцов содержания фенола в биологических лекарственных препаратах с учетом сопоставимости результатов, полученных методами ГЖХ, ВЭЖХ, спектрофотометрии и колориметрии / О.Н. Колесникова, О.В. Фадейкина, О.Б. Устинникова, Р.А. Волкова, А.А. Мовсесянц// БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2021. - Т21, №3 С.193-199.

8. Колесникова О.Н. Оценка сопоставимости результатов определения тиомерсала колориметрическим методом и методом атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара в иммунобиологических лекарственных препаратах / О.Н. Колесникова, В.Е. Трегубова, О.Б. Устинникова, А.А. Мовсесянц // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2022. - Т22, №3 С318-330.

По итогам заседания принято следующее решение:

Кандидатская диссертация Колесниковой Оксаны Николаевны на тему «Оптимизация количественной оценки фенола и тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах» рекомендуется к официальной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.6 – Биотехнология (биологические науки).

Заключение принято на заседании Ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Ученый совет утвержден в составе 26 человек. Присутствовало 23 человека.

Результаты голосования: «за» – 23 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел, протокол № 7 от 28.11.2023.

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник



В.И. Климов