

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», доктора химических наук, профессора Гармонова Сергея Юрьевича по диссертации Калинкиной Елены Александровны на тему «Исследование возможности кулонометрического определения воды в антибактериальных лекарственных средствах», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

**Актуальность выполненного исследования.** Разработка новых, унификация и валидация существующих методов фармацевтического анализа, а также совершенствование методологии контроля качества лекарственных средств (ЛС) составляют одно из важных направлений развития современной фармацевтической химии. Необходимо отметить, что приоритет замещения импортных лекарственных средств отечественными диктует разработку и внедрение современных методов контроля их качества с использованием отечественного оборудования и материалов.

Антибактериальные лекарственные средства, в том числе антибиотики, представляют собой одну из самых многочисленных и востребованных групп лекарственных средств. Качество данных препаратов, а также срок хранения зависит от многих факторов, в том числе и от содержания в них влаги, так как при несоблюдении условий хранения возможно протекание таких негативных процессов как гидролиз, разложение действующих веществ, появление токсичных примесей и т.д. Поэтому диссертационная работа Калинкиной Е.А., посвященная совершенствованию определения содержания воды в антибактериальных лекарственных средствах при использовании кулонометрического титрования, актуальна и своевременна. Ведь в арсенале лабораторий, осуществляющих контроль качества ЛС, важно иметь простые, надежные, экспрессные и экономичные методики анализа и алгоритм, позволяющих осуществлять их разработку.

**Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Научная новизна представлена в предложенной унификации и методологии решения задачи по кулонометрическому определению воды в субстанциях ряда антибактериальных средств: ампициллина натрия, ампициллина тригидрата, амоксициллина тригидрата, оксациллина натрия моногидрата, цефазолина

натрия, цефуроксима натрия, цефотаксима натрия, цефоперазона натрия, цефтриаксона натрия, цефепима стерильного, эритромицина, моксифлоксацина гидрохлорида и левофлоксацина гемигидрата, которые отличаются простотой проведения эксперимента, хорошей воспроизводимостью и точностью, позволяют уменьшить расход реакционных смесей. В качестве растворителя автором предложено использовать фоновый электролит, содержащий компоненты реактива Фишера, позволяющий восполнять содержание диоксида серы в реакционной смеси, тем самым увеличивая число анализов в одной кулонометрической ячейке. Единый подход к выбору растворителя и оптимальной навески позволил унифицировать методики для определения влаги в лекарственных средствах, как с низким (0,06%), так и высоким (13%) содержанием воды, что позволило сократить время анализа и расход применяемых реактивов.

На основе изучения и выбора рабочих условий кулонометрического определения воды в субстанциях антибактериальных средств разработаны методики кулонометрического определения воды в лекарственных формах: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения ампициллина, ампициллина/сульбактама, цефазолина, цефуроксима, цефотаксима, цефоперазона, цефтриаксона, цефепима, таблетки ампициллина, амоксициллина/клавулановой кислоты, капсулы амоксициллина, гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь амоксициллина, порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь амоксициллина/клавулановой кислоты, мазь эритромицина и мазь глазная эритромицина.

Диссертантом разработан единый подход к проведению валидации методик кулонометрического определения воды в субстанциях и лекарственных формах. Валидационная оценка показала достаточную специфичность, линейность, правильность и прецизионность разработанных способов кулонометрического определения воды в антибактериальных лекарственных средствах.

Кроме того, по материалам исследования получен приоритет по заявке №2015109099 «Способ кулонометрического определения содержания воды в субстанции ампициллина тригидрата» (от 16.03.2015) и приоритет по заявке №2015109100 «Способ кулонометрического определения содержания воды в лекарственной форме мазь» (от 16.03.2015).

Следует отметить, что достоверность полученных результатов и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования, статистической обработке данных и проведенной валидационной оценке разработанных методик анализа. Полнота и глубина собственного материала в достаточной мере обосновывает выводы, сделанные автором.

***Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования.*** На основании полученных данных и разработанных методик для определения воды в

субстанциях и лекарственных формах антибактериальных средств был предложен проект изменения к общей фармакопейной статье «Определение воды», гармонизированный с международными требованиями. Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты представляют интерес для учебного процесса по курсу «Фармацевтическая химия», а также для научных исследований в области акваметрии.

Разработаны методики кулонометрического определения воды в субстанциях и лекарственных формах антибактериальных средств на отечественном кулонометре «Эксперт-007» (ООО «Эконикс-эксперт») с использованием отечественных реагентов, которые могут быть внедрены в работу фармацевтических предприятий по производству субстанций антибактериальных лекарственных средств и лекарственных препаратов, а также в работу центров сертификации и контроля качества лекарственных средств.

Следует отметить, что результаты диссертационного исследования и разработанные методики уже апробированы и внедрены в практику работы Казанского филиала «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора и ОАО «Татхимфармпрепараты».

**Оценка содержания диссертации.** Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, двух глав собственных исследований, выводов, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 54 отечественных и 65 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 15 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, сформированы цель и задачи исследования, отмечена новизна и практическая значимость полученных результатов, изложены положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена обзору современных методов определения содержания воды, обозначены преимущества и недостатки описанных методов, обоснован выбор в качестве метода исследования кулонометрического титрования по Фишеру.

В главе 2 дана краткая характеристика фармацевтических субстанций и препаратов на их основе, изучаемых в данной работе, приведены приборы и реактивы, используемые в исследовании, представлены методики кулонометрического и титриметрического определения воды по Фишеру.

В главе 3 экспериментальной части описаны результаты собственных исследований по разработке методик кулонометрического определения воды в субстанциях антибактериальных средств. Разработанные методики рекомендованы для включения в раздел нормативной документации «Вода». В главе 4 экспериментальной части отражены результаты определения воды в антибактериальных лекарственных препаратах. На основании полученных результатов выполнен проект изменения к ОФС «Определение воды», в

котором предложено ввести кулонометрическое определение воды в лекарственных формах: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки, капсулы, порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь, мази.

В приложении к диссертации приводятся материалы, подтверждающие практическую значимость проведенных исследований: проект изменения к общей фармакопейной статье «Определение воды» и акты внедрения результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 8 работ, 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Полученные автором результаты могут быть успешно использованы при дальнейшем совершенствовании методов контроля качества лекарственных средств по показателю «Вода».

При анализе диссертационной работы Калинкиной Е.А. возникли вопросы и замечания:

1. Почему при оценке правильности определений разработанная методика не всегда сравнивалась с методикой, предложенной нормативной документацией?

2. Каким образом доказывалось отсутствие взаимодействия между исследуемыми образцами и компонентами модифицированного реактива Фишера?

3. Какие существуют ограничения применения предложенного подхода по определению влаги в фармацевтических объектах?

Замечания не носят принципиальный характер и не снижают общей положительной оценки результатов диссертационного исследования.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.** Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации и, также как и диссертационная работа Калинкиной Елены Александровны, полностью соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Заключение.** Таким образом, диссертационная работа Калинкиной Елены Александровны на тему: «Исследование возможности кулонометрического определения воды в антибактериальных лекарственных средствах», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармацевтической химии, фармакогнозии по совершенствованию метода определения содержания воды в антибактериальных лекарственных средствах кулонометрическим титрованием по Фишеру.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Калинкиной Елены Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о

порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент**

профессор кафедры аналитической химии,  
сертификации и менеджмента качества  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
профессионального образования «Казанский  
национальный исследовательский  
технологический университет», доктор  
химических наук (шифр: 14.04.02 -  
фармацевтическая химия, фармакогнозия),  
профессор

Гармонов Сергей Юрьевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Казанский национальный  
исследовательский технологический университет» (ФГБОУ ВПО «КНИТУ»)  
420015, г. Казань, К. Маркса, 68  
e-mail: serggar@mail.ru  
тел.: +7 (843) 231-89-10