

ОТЗЫВ

официального оппонента доцента кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, доцента **Браславского Валерия Борисовича** 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.

1. Актуальность выполненного исследования

Обеспечение надлежащего качества лекарственных средств может быть достигнуто за счёт повышения уровня требований, заложенных в нормативной документации, повышения требований к используемым методам анализа и гармонизации нормативной базы в соответствие с международными требованиями и нормами. Повышенные требования к чувствительности, правильности и воспроизводимости анализа заставляют совершенствовать имеющиеся и разрабатывать новые способы контроля качества лекарственных средств.

Для определения содержания воды в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах рекомендуется использовать метод высушивания и волюмометрическое титрование по Фишеру, которые не лишены недостатков. Метод высушивания неселективен по отношению к воде, данным методом определяется показатель «потеря в массе при высушивании», а волюмометрическое титрование по Фишеру трудоемко и требует предварительной стандартизации титранта. Поэтому в настоящее время всё большее распространение приобретает кулонометрический метод определения воды, который также включен в ведущие зарубежные фармакопеи и в недавно вышедшую отечественную общую фармакопейную статью «Определение воды». Однако, в настоящее время в отечественной фармакопее не представлены

препараты, в которых содержание воды рекомендуется определять кулонометрически. Метод отличается высокой точностью, простотой проведения эксперимента, малым расходом реактива Фишера, не требует предварительной стандартизации титранта, что сокращает время анализа.

В связи с вышесказанным, диссертационная работа Е.А. Калинкиной, посвященная совершенствованию контроля качества антибактериальных лекарственных средств по содержанию воды с помощью кулонометрического титрования по Фишеру является актуальной.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертантом впервые проведены исследования по применению кулонометрического титрования по Фишеру для антибактериальных лекарственных средств с широким диапазоном содержания воды от 0,05 до 13%.

На основании сравнительной оценки методов определения воды в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах, а также результатов собственных исследований Калинкина Е.А. предложила способы кулонометрического определения воды с использованием электрогенерированного в неводной среде йода в субстанциях различных групп антибактериальных средств: ампициллина натрия, ампициллина и амоксициллина тригидрата, оксациллина натрия моногидрата; цефазолина, цефуроксима, цефотаксима, цефоперазона и цефтриаксона натриевых солей, цефепима стерильного, эритромицина, моксифлоксацина гидрохлорида и левофлоксацина гемигидрата. Для извлечения воды из исследуемых объектов автором было предложено использовать раствор Аква М® –Кулон AG, содержащий в своём составе диоксид серы, что позволяет восполнять его содержание в фоновом электролите при многократных (до 100-150) измерениях без смены фонового

электролита. К тому же, введение образцов в виде раствора фонового электролита позволяет сохранять состав реакционной ячейки, что также положительно сказывается на результатах анализа.

Учитывая необходимость в контролировать содержание воды не только в исходных фармацевтических субстанциях, но и в готовой продукции, автором разработаны методики кулонометрического определения воды в лекарственных препаратах изученных субстанций: 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.

Одним из аспектов формирования гармонизированных требований к качеству лекарственных средств является внедрение валидированных методик. Для подтверждения того, что методика применима для решения предполагаемых задач, диссертантом предложен единый подход к валидации методик кулонометрического определения воды, а также проведена валидационная оценка разработанных методик по показателям: специфичность, линейность, правильность и прецизионность, которая показала их пригодность для контроля содержания воды в антибактериальных лекарственных средствах.

По материалам исследования получены: приоритет по заявке № 2015109099 «Способ кулонометрического определения содержания воды в субстанции ампициллина тригидрата» и приоритет по заявке № 2015109100 «Способ кулонометрического определения содержания воды в лекарственной форме мазь».

Аргументированность и достоверность данных обеспечены адекватностью методов исследования. Автор научно обоснованно и эффективно использовал современный электрохимический метод анализа, провел валидацию

разработанных методик и статистическую обработку результатов исследования. Теоретические и практические положения четко сформулированы автором диссертации и логически вытекают из экспериментальных данных. Заключительные выводы диссертации доказательны, обоснованы и достоверны. Материалы работы были доложены на научно-практических конференциях.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Предложенный автором подход к выбору растворителя, оптимальной навески позволил стандартизовать проведение испытаний для лекарственных препаратов, как с низким (0,06%), так и высоким (13%) содержанием воды и обеспечить повышение эффективности контроля качества лекарственных средств на фармацевтических предприятиях и в контрольно-аналитической службе.

Разработаны унифицированные методики кулонометрического определения воды в субстанциях и лекарственных формах полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов, эритромицина и фторхинолонов, которые рекомендованы для включения в соответствующий раздел нормативной документации.

Методики, разработанные на отечественном кулонометре «Эксперт-007» с использованием отечественных реагентов позволяют осуществить задачи по импортозамещению. А их гармонизация в соответствии с международными требованиями - повысить качество и конкурентоспособность отечественной фармацевтической продукции.

Проведенные исследования позволили предложить проект изменения к ОФС «Определение воды».

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация оформлена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных экспериментальных исследований и выводов, содержит список литературы, включающий 119 источников, в том числе 65 источников - на иностранных языках, а также приложения. Работа хорошо проиллюстрирована 30 таблицами и 15 рисунками.

Во введении диссертационной работы Калинкиной Е.А. представлена актуальность темы и степень ее разработанности, цель и задачи исследования, отражены новизна и практическая значимость полученных результатов, а также изложены основные положения, выносимые на защиту и апробация работы. Во введении необходимо чётче уточнить актуальность именно для данной группы антибактериальных лекарственных средств.

В обзоре литературы (глава 1 «Методы определения содержания воды») содержатся сведения о современных методах анализа содержания воды в различных объектах, в том числе и фармацевтических, показаны возможности и ограничения применения методов. Глава завершается кратким заключением. Обзор литературы изложен со знанием изучаемой проблемы на современном уровне с соблюдением логики рассуждений и соответствует теме исследования. Ссылки на источники достоверны, научная информация по изучаемой теме представлена современными данными.

Глава 2 содержит сведения о фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах, взятых в качестве объектов исследования, Представлены нормы содержания воды и методы её определения в фармацевтических субстанциях антибактериальных средств и препаратов на их основе, изучаемых в данной работе, по нормативной документации.

Исследования проводились с использованием различных методов: кулонометрическое и волюмометрическое титрование по Фишеру, метод высушивания, рН-метрия, также приведены сведения об используемых приборах и реактивах.

Глава 3 отражает результаты собственных исследований по разработке методик определения воды в субстанциях антибактериальных средств с помощью кулонометрического титрования по Фишеру. Представлен расчет оптимальной навески и выбор растворителя для извлечения воды из субстанций. Показано отсутствие влияния натриевых солей цефалоспоринов на pH фонового электролита кулонометрической ячейки. Также показано отсутствие влияния хлороформа при использовании его в смеси с карбинолом для растворения левофлоксацина на стехиометрию и скорость реакции Фишера. Получены сопоставимые и воспроизводимые результаты. Валидационная оценка методик кулонометрического определения воды в субстанциях ампициллина тригидрата, цефотаксима натрия, эритромицина и левофлоксацина гемигидрата показала их специфичность (независимо от содержания вещества в пробе определяется одинаковое содержание воды), линейность, правильность (отношение найденного количества воды к введенному в процентах входит в доверительный интервал 97,5–102,5%) и прецизионность. Разработанные методики предложены для включения в НД на указанные субстанции в раздел «Вода».

На основе результатов по определению воды в субстанциях антибактериальных средств в главе 4 приводятся результаты исследования по разработке унифицированных методик для определения воды в лекарственных препаратах данной группы: порошки для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки, капсулы и мази. Валидационная оценка методик кулонометрического определения воды в порошке для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения цефотаксима, таблетках амоксициллина/клавулановой кислоты, порошке для приготовления суспензии для приёма внутрь амоксициллина/клавулановой кислоты и глазной мази эритромицина показала их специфичность, линейность, правильность и прецизионность. Разработанные методики предложены для включения в НД на указанные лекарственные

препараты в раздел «Вода», а также на основании полученных данных выполнен проект изменения к ОФС «Определение воды».

Приложение содержит проект изменения к общей фармакопейной статье «Определение воды» и акты внедрения результатов исследования, подтверждающие практическую значимость выполненной работы.

Основное содержание работы изложено в 8 печатных работ, из них в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ - 4 статьи.

Результаты исследований автора внедрены в работу ОАО «Татхимфармпрепараты» и ОАО Казанского филиала «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора.

Результаты исследования автора целесообразно использовать в учебном процессе фармацевтических вузов, а также в работе контрольно-аналитических лабораторий, занимающихся оценкой качества отечественных и зарубежных лекарственных препаратов.

Все латинские названия и буквы в тексте необходимо выделять шрифтом «Курсив». В тексте диссертационной работы имеются неудачные выражения и стилистические погрешности.

Оценивая в целом положительно диссертационную работу, считаю целесообразным задать следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор объектов исследования? Почему во 2 главе Вы заменили структурные формулы брутто формулами веществ?

2. В настоящее время известно несколько стандартов с разным содержанием воды, в том числе в виде стандарта может использоваться и сама вода. Почему в качестве стандарта был выбран раствор с содержанием 1,0 мг воды в 1 г раствора?

3. Есть ли отличия волюмометрического и кулонометрического титрования по Фишеру по объектам? В каких случаях перспективно использование кулонометрического титрования, а в каких - волюмометрического?

4. В настоящее время перспективно применение физико-химических методов анализа, таких как ВЭЖХ и ИК-спектроскопия, которые также можно использовать для определения содержания воды. В чём преимущества, и каковы недостатки кулонометрического титрования по Фишеру?

5. Необходимо внести уточнения по способу и степени измельчения таблеток в процессе приготовления навески.

6. Чем обусловлен выбор растворителей смеси толуола и метанола при определении воды в мазях?

Вопросы и замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

5. *Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации*

Содержание автореферата соответствует диссертации и в полной мере отражает основные положения, выводы и результаты исследования. Диссертационная работа Калинкиной Елены Александровны соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

6. *Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о порядке присуждения учёных степеней*

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 завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы современной фармацевтической науки по разработке, унификации и валидации

кулонометрического метода контроля качества антибактериальных лекарственных средств по определению содержания воды.

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

доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой
и основами фитотерапии государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук,
доцент

Браславский Валерий Борисович

18.05.2015 г.

443099, Российская Федерация,
г. Самара, ул. Чапаевская, 89,
тел. (846) 332-16-34, info@samsmu.ru