

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
Павлов Валентин Николаевич
«__» _____ 2015 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности 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 темы.

Совершенствование методов контроля качества фармацевтических субстанций и изготовленных из них лекарственных форм является одной из актуальных задач фармацевтической химии. Особенностью современного этапа развития фармацевтического анализа является разработка унифицированных методик, гармонизированных с международными требованиями. Одним из

главных требований при внедрении новых методик анализа является их валидация.

Метод кулонометрического титрования по Фишеру включен в ряд зарубежных фармакопей, а также в недавно утвержденную отечественную ОФС «Определение воды». Однако в настоящее время он мало используется для определения содержания воды в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах. Поэтому диссертационная работа Калинкиной Е.А., посвященная совершенствованию определения содержания воды в антибактериальных лекарственных средствах кулонометрическим титрованием по Фишеру, является актуальной.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, номер государственной регистрации темы 114100140003.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Автором диссертационной работы Калинкиной Е.А. впервые разработаны унифицированные методики кулонометрического определения воды по Фишеру для 13 фармацевтических субстанций (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) и 15 лекарственных форм (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 антибактериальных средств в диапазоне содержания воды от 0,05 - 13,0%.

Для извлечения воды автором впервые предложено использовать анолит Аква М®-Кулон AG.

Впервые предложен подход к проведению валидации методик кулонометрического определения воды в субстанциях и лекарственных формах. Валидационная оценка разработанных методик для субстанций ампициллина тригидрата, цефотаксима натрия, эритромицина и левофлоксацина гемигидрата, порошка для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения цефотаксима, таблеток амоксициллина/клавулановой кислоты, порошка для приготовления суспензии для приёма внутрь амоксициллина/клавулановой кислоты и глазной мази эритромицина показала их специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

На основании полученных данных и разработанных методик для определения воды в субстанциях и лекарственных формах антибактериальных средств кулонометрическим титрованием по Фишеру был предложен проект изменения к ОФС «Определение воды». По материалам исследования получен приоритеты по заявкам №2015109099 «Способ кулонометрического определения содержания воды в субстанции ампициллина тригидрата» (от 16.03.2015) и №2015109100 «Способ кулонометрического определения содержания воды в лекарственной форме мазь» (от 16.03.2015).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне. В работе были использованы лекарственные средства, отвечающие требованиям нормативной документации.

Выводы и основные положения, формулируемые автором, логически вытекают из результатов эксперимента. 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.

Основные положения исследования обобщены и доложены на 87-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2013), 88-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2014, III место), Всероссийской конференции с международным участием «Роль провизора в современной системе здравоохранения» (Омск, 2013), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2014).

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ (из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России).

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации. Диссертационная работа Калинкиной Елены Александровны соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

В рамках диссертационного исследования Калинкиной Е.А. разработаны унифицированные методики определения содержания воды кулонометрическим титрованием по Фишеру в антибактериальных лекарственных средствах, которые имеют большое значение для фармацевтической науки и практики.

Разработаны методики определения воды в фармацевтических субстанциях полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов, эритромицине и фторхинолонов, а также их лекарственных формах (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, капсулы, таблетки, порошок/гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь, мази), которые рекомендованы для включения в раздел нормативной

документации «Вода». Также автором предложен подход к проведению валидации методик кулонометрического определения воды.

Ценность диссертационной работы состоит в том, что методики кулонометрического определения воды разработаны на отечественном кулонометре «Эксперт-007» (ООО «Эконикс-эксперт», Россия) с использованием отечественных реагентов. Предложенные методики позволяют значительно уменьшить расход дорогостоящих и токсичных реактивов, не требуют построения градуировочных графиков и предварительной стандартизации титранта, отличаются хорошей воспроизводимостью, точностью, экспрессностью и простотой эксплуатации прибора.

Наиболее значимым практическим выходом работы является проект изменения к общей фармакопейной статье «Определение воды», в котором предложено определение содержания воды кулонометрическим титрованием по Фишеру в лекарственных формах.

Разработанные методики апробированы в практике работы Казанского филиала «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора и ОАО «Татхимфармпрепараты».

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Основные результаты и выводы диссертации Калинкиной Е.А. рекомендуются для внедрения в работу региональных центров сертификации и контроля качества лекарственных средств, а также в отделы контроля качества на фармацевтических предприятиях, специализирующихся на изготовлении антибактериальных лекарственных средств.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе медицинских и фармацевтических вузов по дисциплине «Фармацевтическая химия», а также организациям и подразделениям, занимающимся научными исследованиями по

совершенствованию контроля качества лекарственных средств и вопросами теоретической и практической акваметрии.

Положительно оценивая наукоемкую и актуальную диссертационную работу, необходимо отметить некоторые замечания:

1. Некоторые данные статистической обработки результатов (средний результат и доверительный интервал) имеют разное число значащих цифр. Например, в табл. 12 указано « $3,4 \pm 0,03$ ».

2. При определении воды в лекарственных формах (таблетках, гранулах и мазях) полного растворения веществ не происходило. Поэтому Вами было проведено определение содержания воды в зависимости от времени растворения и указано, что через 30 мин вода полностью извлекается. Однако в методике не указано в течение, какого времени необходимо проводить растворение навески, а также, не указано проводилось ли фильтрование раствора или навеска отбиралась вместе с нерастворенными частицами.

3. Для проведения валидационных исследований Вами выбраны ампициллина тригидрат, цефотаксим натрия, эритромицин, левофлоксацина гемигидрат. Чем обусловлен выбор данных фармацевтических субстанций?

Данные замечания и вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности выполненного диссертационного исследования.

Заключение.

Диссертационная работа Калинкиной Елены Александровны «Исследование возможности кулонометрического определения воды в антибактериальных лекарственных средствах», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной фармацевтической химии, фармакогнозии.

В исследовании Калинкиной Елены Александровны решена важная современная задача – совершенствование метода определения содержания воды в антибактериальных лекарственных средствах.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов 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 её автор – Калинкина Елена Александровна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от «8» мая 2015 г.).

Профессор кафедры фармацевтической химии
с курсами аналитической и токсикологической химии
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук, доцент

Клен Елена Эдмундовна

« » _____ 2015 г.