

**КАРПОВ АЛЕКСАНДР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ**

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ МЕТРОЛОГИЧЕСКОЙ  
ОЦЕНКИ ОТДЕЛЬНЫХ ЭТАПОВ АНАЛИЗА В КОНТРОЛЕ  
КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И СУДЕБНО-  
ХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ**

**3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, доцент

**Воронин Александр Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

**Калёкин Роман Анатольевич**, доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория судебно-химических и химико-токсикологических исследований, заведующий лабораторией.

**Терентьева Светлана Владимировна**, доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии, профессор.

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Защита диссертации состоится «» 2023 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.06 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

кандидат фармацевтических наук, доцент

**Жданова Алина Валитовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы.**

Количественный химический анализ с метрологической точки зрения представляет собой сложное косвенное измерение, для выполнения которого применяется, как правило, несколько измерительных приборов и вспомогательных устройств, осложненное к тому же непосредственным вмешательством человека в процесс измерения, которое часто играет определяющую роль [Дворкин В.И., 2019].

Исследование метрологических характеристик аналитической методики направлено на определение точности путем оценки систематических и случайных влияний на единичные результаты. Традиционно в химической метрологии рассматривают две составляющие точности: правильность и прецизионность. Все более распространенным становится представление точности через единую числовую характеристику – «неопределенность измерения» [Magnusson B., Ornemark U., 2016].

Поиск потенциального источника погрешностей заставляет химика-аналитика оценивать каждый отдельный этап анализа по количеству вносимых ошибок, а в дальнейшем выполнять поиск методов их снижения – параметров оптимизации [Севостьянова Н. Т., Баташев С. А., 2018].

В контроле качества лекарственных средств и судебной химической экспертизе пробоподготовка считается наиболее сложным этапом аналитического исследования, поскольку она влияет на всю аналитическую методику. В большинстве случаев пробоподготовка представляет собой сложную процедуру, состоящую из нескольких этапов. Она является потенциальным источником ошибок и в итоге определяет либо удовлетворительный результат, либо ставит его под сомнение [Soares da Silva Burato J. et al., 2020; Filippou O. et al., 2017].

Одним из вариантов нивелирования погрешностей аналитической методики является планирование эксперимента – это оптимальное управление экспериментом в условиях неполной информации о механизме процесса. В настоящее время в исследованиях широко применяются методы планирования эксперимента, которые позволяют с минимальными затратами материальных, временных и человеческих ресурсов получить всю информацию, необходимую для построения адекватных математических моделей исследуемых объектов и процессов [Соболь И.В. и др., 2021; Селезнева Е.В., Юрина Т.А., 2014].

Большое значение для автоматизации аналитического процесса и дальнейшего его управления имеет установление связи между всеми этапами анализа, а также между аналитиком и техническим устройством, которое обеспечивается с помощью компьютерных программ [Шавейко А.И., Олеферович А.В., 2020].

Для задач химической метрологии в РФ доступны ряд программных продуктов – лабораторных систем, например, LabWare LIMS, 1С: LIMS Управление лабораторией предприятия, Lab5725X. Данные системы поддерживают все современные стандарты и протоколы, компании-разработчики предоставляют библиотеки модулей, расширяющих как базовую функциональность, так и специальную, предназначенную для определенной отрасли: контроля качества лекарственных средств, биоаналитических исследований, экотоксикологического контроля [Куцевич В.И., 2022].

Очевидными недостатками данных продуктов являются финансовая и функциональная привязка потребителя к компании-разработчику – данные системы являются платными, ориентированы на крупнопоточные производственные лаборатории, требуют гибкой настройки под текущие задачи лаборатории, а также избыточная функциональность для контроля качества лекарственных средств, судебно-химической экспертизы.

**Степень разработанности темы.** В ряде работ рассматриваются методические подходы к расчету метрологических характеристик методик количественного определения целевых веществ с использованием статистических оценок [Савкова Е.Н., 2019; Кадис Р.Л., 2008; Леонтьев Д.А., Гризодуб А.И., 2007]. Однако в них отсутствуют унифицированные для фармацевтического анализа и судебно-химической экспертизы подходы к метрологической оценке вклада и научно обоснованному планированию отдельных этапов анализа. В связи с этим совершенствование и разработка новых алгоритмов метрологической оценки отдельных этапов анализа, а также автоматизация расчетных процедур, необходимы для повышения качества и доказательности анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

**Цель исследования.** Целью настоящей диссертационной работы является разработка алгоритмов метрологической оценки отдельных этапов анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе на примерах определения диосмина в лекарственных препаратах и верапамила в крови.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Сравнительная оценка метрологических характеристик аналитических методик количественного определения диосмина в лекарственных препаратах методом УФ-спектрофотометрии и верапамила в крови методами УФ-спектрофотометрии, газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией.

2. Анализ характера зависимости между систематической ошибкой и суммарной ошибкой количественного определения диосмина в лекарственных препаратах и верапамила в крови.
3. Обоснование алгоритма оценки систематической ошибки аналитических методик количественного определения диосмина методом УФ-спектрофотометрии и верапамила в крови методами газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией.
4. Разработка алгоритма оценки погрешности этапа пробоподготовки для аналитических методик количественного определения диосмина в лекарственных препаратах и верапамила в крови.
5. Разработка алгоритма планирования, оптимизации пробоподготовки лекарственных препаратов при определении диосмина и проб крови при определении верапамила.
6. Разработка компьютерной программы для формирования матрицы планирования эксперимента по оптимизации пробоподготовки и ее апробация на методиках количественного определения диосмина в контроле качества лекарственных средств и верапамила в крови в судебно-химической экспертизе.

**Научная новизна.** В ходе исследования даны сравнительные оценки метрологических характеристик при реализации различных методических подходов к определению и расчету содержания анализируемого вещества для методик количественного анализа с применением спектрофотометрии, газо-жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием и тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией.

Разработан алгоритм оценки систематической ошибки аналитических методик при количественном определении целевых веществ методом УФ-спектрофотометрии в лекарственных препаратах, а также в биологических жидкостях методами газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией.

Показано, что ошибки на этапе пробоподготовки для аналитических методик количественного определения лекарственных препаратов и аналитов в биологических жидкостях методами твердо-жидкостной и жидкость-жидкостной экстракции вносят значительный вклад в общую погрешность методики.

Впервые обоснован алгоритм теоретической оценки погрешности пробоподготовки в контроле качества лекарственных препаратов и биологических жидкостей в судебно-химической экспертизе. Дана сравнительная оценка метрологических характеристик при реализации различных методических подходов к определению и расчету содержания анализируемого вещества для методик количественного анализа с

применением УФ-спектрофотометрии, газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией.

Получены математические модели (множественной линейной регрессии) влияния внешних факторов на степень извлечения (экстракции) из пробы целевого вещества при пробоподготовке методами твердо-жидкостной и жидкость-жидкостной экстракции.

Предложены схемы математического планирования эксперимента, а также пути оптимизации методик количественного определения целевого вещества на примерах анализа лекарственных препаратов, содержащих диосмин, а также биологических жидкостей при судебно-химическом исследовании на верапамил.

Разработана компьютерная программа для ЭВМ «ChemPlan 1.0», которая позволяет формировать матрицу эксперимента в зависимости от количества учитываемых факторов с их трехуровневой градацией (низкий, средний, высокий).

**Теоретическая и практическая значимость.** Теоретическая значимость результатов исследования заключается в формировании у аналитиков: компетенций в сфере математического планирования эксперимента для различных схем многофакторного анализа, а также методических принципов оценки погрешности отдельных этапов анализа в контроле качества лекарственных препаратов и в судебно-химической экспертизе.

Сформулированные в работе методические принципы являются практическими рекомендациями по разработке методик количественного анализа объектов исследования в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

При использовании компьютерной программы для ЭВМ «ChemPlan 1.0» расчетные процедуры планирования и оптимизации автоматизируются, что в дальнейшем в рутинной аналитической практике позволит упростить и ускорить внедрение и совершенствование аналитических методик.

**Личный вклад автора.** Результаты экспериментальных исследований, представленные в диссертации, получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Автором проведена сравнительная оценка метрологических характеристик методик количественного определения диосмина в лекарственных препаратах и верапамила в крови, обоснован алгоритм оценки систематической ошибки указанных аналитических методик, разработан алгоритм оценки погрешности пробоподготовки лекарственных препаратов с диосмином методом твердо-жидкостной экстракции и пробоподготовки проб крови методом жидкость-жидкостной экстракции, предложен алгоритм планирования и оптимизации пробоподготовки на примерах определения диосмина в лекарственных

препаратах и верапамила в крови, выполнена статистическая обработка экспериментальных данных, разработана программа для ЭВМ «ChemPlan 1.0».

**Связь задач исследования с планом научно-исследовательской работы.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (№ государственного учета АААА-А19-119051490148-7).

**Публикации.** Опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 работы в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, из них 1 статья опубликована в журнале, индексируемом в международной базе Scopus. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Издано 1 информационное письмо для химиков-экспертов «Планирование процедуры жидкость-жидкостной экстракции в судебно-химической экспертизе», утвержденное ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России.

**Внедрение результатов исследования.** Разработанное по результатам исследования информационное письмо «Планирование процедуры жидкость-жидкостной экстракции в судебно-химической экспертизе» издано ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России. Алгоритм с применением математического планирования этапа пробоподготовки при помощи программы «ChemPlan 1.0» апробирован и внедрен в практическую деятельность ООО «Самарская фармацевтическая фабрика» и ООО «Лекарь» (акты внедрения от 27.09.2022 г.), филиала № 3 ФГКУ «111 Главного государственного центра судебно-медицинских и криминалистических экспертиз Минобороны России» (акт внедрения от 21.10.2022 г.), учебный процесс в Пермской фармацевтической академии (акт внедрения от 01.12.2022 г.), Курском государственном медицинском университете (акт внедрения от 08.12.2022 г.), Башкирском государственном медицинском университете (акт внедрения от 07.12.2022 г.).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует пп. 3, 4 паспорта научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Методология и методы исследования.** Методологическая основа исследования заключалась в научном поиске и обосновании методических подходов метрологической оценки отдельных этапов анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

При выполнении диссертационного исследования были использованы методы: УФ-спектрофотометрии, тонкослойной хроматографии с

компьютерной денситометрией, газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.

Для статистической обработки полученных результатов использовали обработку выборок методами вариационной статистики, регрессионный, корреляционный, однофакторный дисперсионный анализы.

**Положения, выдвигаемые на защиту:**

- метрологические характеристики аналитических методик количественного определения диосмина в лекарственных препаратах методом УФ-спектрофотометрии, верапамила в крови методами УФ-спектрофотометрии, газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией;

- корреляционные зависимости между систематической ошибкой и общей ошибкой определения для методик количественного анализа диосмина в лекарственных препаратах и верапамила в крови;

- алгоритм оценки систематической ошибки аналитических методик количественного определения диосмина методом УФ-спектрофотометрии и верапамила в крови методами газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией;

- алгоритм оценки погрешности этапа пробоподготовки для аналитических методик количественного определения диосмина в контроле качества лекарственных средств в лекарственных препаратах и верапамила в крови в судебно-химической экспертизе;

- компьютерная программа «ChemPlan 1.0» для формирования матрицы эксперимента по планированию и оптимизации пробоподготовки;

- математические модели твердо-жидкостной экстракции диосмина из лекарственных препаратов и жидкость-жидкостной экстракции верапамила из проб крови;

- алгоритмы планирования, оптимизации пробоподготовки лекарственных препаратов при определении диосмина и проб крови при определении верапамила.

**Степень достоверности научных положений** определяется представительностью и достоверностью первичных аналитических данных; корректностью сбора информации; широким использованием современных физико-химических методов анализа и статистических методов исследования; репрезентативностью выборки; апробацией и подтвержденным внедрением результатов в практику. Для обработки результатов исследований использованы методы статистического анализа данных. Сформулированные в диссертации выводы аргументированы и логически вытекают из результатов анализа и четко аргументированы.

**Апробация результатов.** Основные результаты работы доложены на следующих конференциях: Международном научном форуме «Наука и инновации – Современные концепции» (Москва, 2020), научно-практической конференции «Современные проблемы химии, технологии и фармации» (Чебоксары, 2020), I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Синтез наук как основа развития медицинских знаний» (Самара, 2020), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева «Аспирантские чтения – 2020. Молодые ученые: научные исследования и инновации» (Самара, 2020), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева «Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые - медицине» (Самара, 2021), Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы химической безопасности в сфере фармацевтической и медицинской науки и практики», посвященной 50-летию кафедры токсикологической химии (Пермь, 2022).

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 176 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, общих выводов, списка литературы и приложения. Содержит 54 таблицы, 27 рисунков. Список литературы состоит из 184 источников, в том числе 60 на иностранных языках.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Определение метрологических характеристик методик количественного определения в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе (на примерах определения диосмина в лекарственных препаратах и верапамила в крови)**

В настоящей диссертационной работе образцы серийной продукции – лекарственные препараты на основе фармацевтической субстанции диосмина и модельные образцы крови с известной концентрацией верапамила использовались в качестве образцов сравнения (стандартных образцов). При определении метрологических характеристик методик количественного определения рассчитывали объем аналитической серии (необходимое число параллельных определений).

Таким образом, содержание диосмина и концентрация верапамила в вышеуказанных образцах сравнения – это «принятые опорные значения», которые использованы для интервальной оценки погрешности, правильности и прецизионности (воспроизводимости). Ключевым моментом является то, что лекарственные препараты с диосмином и модельные образцы крови являются не объектами исследования как таковыми, а инструментами

метрологического эксперимента по оценке методик количественного анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

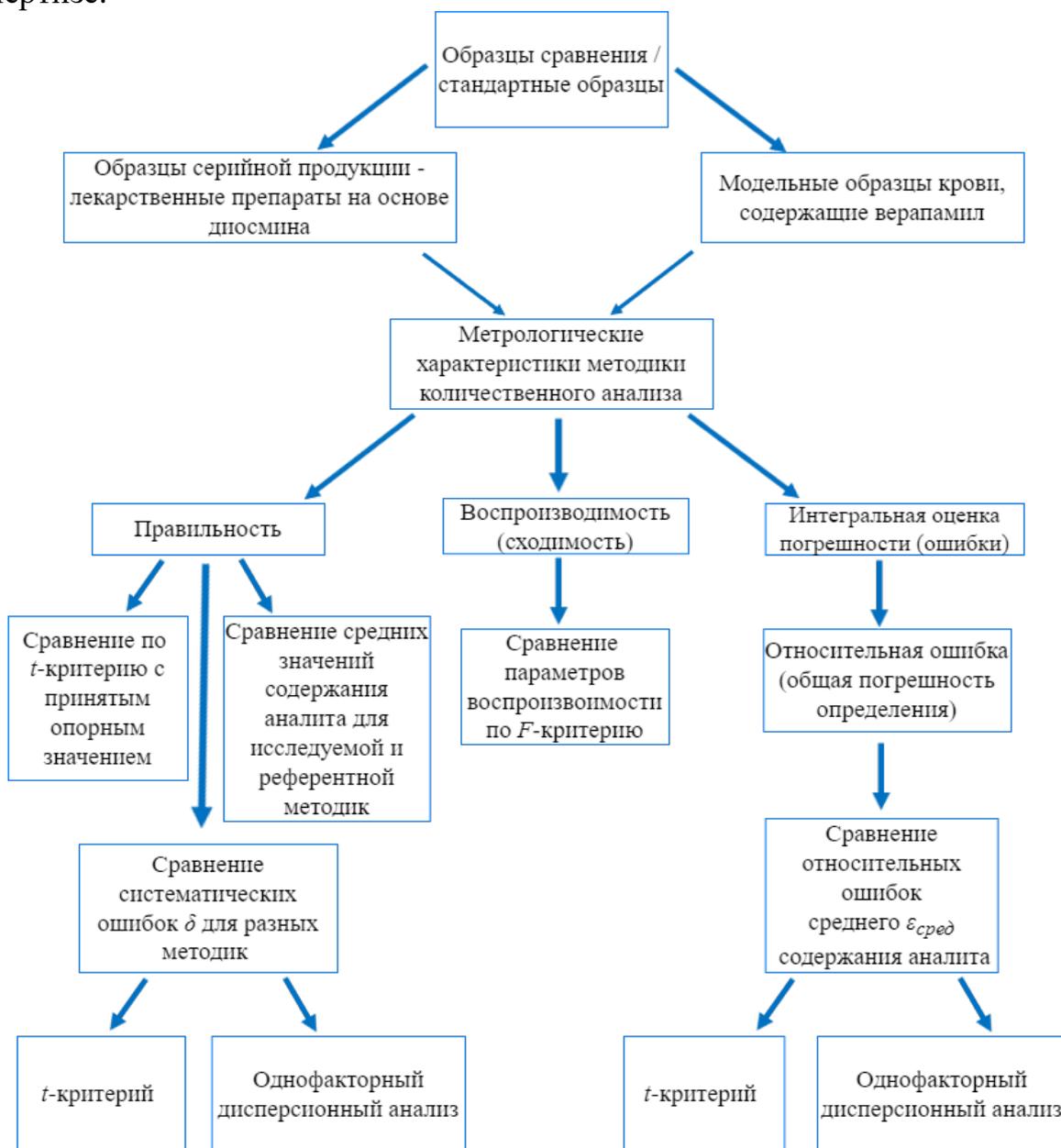


Рисунок 1 – Алгоритм исследования метрологических характеристик методик количественного определения.

Алгоритм исследования метрологических характеристик методик количественного определения представлен на схеме (рис.1).

Метрологические характеристики методики количественного определения диосмина в лекарственных препаратах методом спектрофотометрии при аналитических длинах волн 268 и 370 нм представлены в таблице 1.

Величина относительной ошибки при определении среднего значения содержания диосмина в лекарственных препаратах находилась в диапазонах: 8-12% – для аналитической длины волны 268 нм и 6-8% – для 370 нм.

Сравнение параметров воспроизводимости (прецизионности) методик спектрофотометрического количественного определения диосмина в

лекарственных препаратах при аналитических длинах волн 268 нм и 370 нм показало, что для всех препаратов, статистически значимое различие воспроизводимости отсутствует: значения  $F$ -критерия находились в диапазоне 0,9-2,49 и не превышали его табличного значения  $F(99\%; 9; 9)=5,35$ .

Таблица 1 – Метрологические характеристики методики количественного определения диосмина методом УФ-спектрофотометрии в лекарственных препаратах

$\mu$ , мг	$f$	$x_{\text{сред}}$ , мг	$S^2$	$S$	$P$	$t(P, f)$	$\Delta x$	$\varepsilon, \%$	$\varepsilon_{\text{сред}}$ , %	$t_{\text{эксп}}$	$F(P, f_1, f_2)$	$F_{\text{выч}}$	$\delta, \%$
«Детралекс®» сусп/268 нм /370 нм													
900,00	9	916,14	21365,51	146,17	0,95	2,26	330,34	36,06	11,40	0,35	5,35	1,89	1,79
900,00	9	906,90	11306,40	106,33	0,95	2,26	240,31	26,50	8,38	0,21			0,77
«Венарус®» /268 нм /370 нм													
900,00	9	917,67	14936,42	122,21	0,95	2,26	276,21	30,10	9,52	0,46	5,35	1,38	1,96
900,00	9	890,08	10793,48	103,89	0,95	2,26	234,80	26,38	8,34	0,30			1,10
«Детралекс®» табл/268 нм /370 нм													
900,00	9	854,62	11873,63	108,97	0,95	2,26	246,26	28,82	9,11	1,32	5,35	0,90	5,04
900,00	9	918,81	10693,63	103,41	0,95	2,26	233,71	25,44	8,04	0,58			2,09
«Флебифа®» /268 нм /370 нм													
600,00	9	630,91	12146,91	110,21	0,95	2,26	249,08	39,4796	12,48	0,89	5,35	2,39	5,15
600,00	9	610,55	5089,68	71,34	0,95	2,26	161,23	26,41	8,35	0,47			1,76
«Детравенол®» табл, /268 нм /370 нм													
1000,00	9	940,40	12709,78	112,74	0,95	2,26	254,79	27,09	8,57	1,67	5,35	1,87	5,96
1000,00	9	967,25	6792,40	82,42	0,95	2,26	186,26	19,26	6,09	1,26			3,28
«Флебавен®» табл, /268 нм /370 нм													
1000,00	9	1052,53	15714,63	125,36	0,95	2,26	283,31	26,92	8,51	1,33	5,35	2,49	5,25
1000,00	9	979,37	6306,42	79,41	0,95	2,26	179,47	18,33	5,80	0,82			2,06
«Флебодиа®» табл, /268 нм /370 нм													
600,00	9	566,38	9160,40	95,71	0,95	2,26	216,30	38,19	12,08	1,11	5,35	2,13	5,60
600,00	9	619,17	4301,26	65,58	0,95	2,26	148,22	23,94	7,57	0,92			3,20

Условные обозначения:  $\mu$  – истинное значение содержания диосмина в лекарственном препарате (принятое опорное значение), г;  $x_{\text{сред}}$  – среднее значение содержания диосмина в лекарственном препарате, определенное экспериментальным путем, г;  $f$  – число степеней свободы;  $S^2$  – дисперсия;  $S$  – стандартное отклонение;  $P$  – уровень доверительной вероятности;  $\Delta x$  – полуширина доверительного интервала среднего значения;  $\varepsilon$  – относительная ошибка (погрешность) единичного определения, %;  $\varepsilon_{\text{сред}}$  – относительная ошибка (погрешность) среднего значения, %;  $\delta$  – относительное отклонение среднего значения содержания диосмина в лекарственном препарате от истинного значения содержания (систематическая ошибка), %.

Одним из фармакопейных требований по статистической обработке результатов количественного анализа является оценка наличия/отсутствия систематической ошибки на основании сравнения значения экспериментального  $t$ -критерия с табличным (при доступности принятого

опорного значения). Полученные экспериментальные значения  $t$ -критерия для результатов анализа диосмина во всех рассмотренных лекарственных препаратах находились в диапазонах 0,35-1,67 и 0,21-1,26 для длин волн 268 нм и 370 нм соответственно, что не превышало табличного значения  $t$ -критерия. Следует отметить, что в ОФС.1.1.0013.15 не приводится содержательная расшифровка понятия «отягощенность систематической ошибкой».

Из приведенных экспериментальных данных следует, что полученные результаты анализа не отягощены систематической ошибкой, но при этом рассчитанные отклонения данных результатов от принятых опорных значений составляют 1,79-5,96% – для аналитической длины волны 268 нм и 0,77-3,28% – для 380 нм. Указанные отклонения являются систематическими ошибками.

Таблица 2 – Метрологические характеристики методики количественного определения верапамила в крови хроматографическими методами

$\mu$ , нг/мл	$f$	$x_{ср}$ , нг/мл	$S^2$	$S$	$P$	$t(P, f)$	$\Delta x$	$\varepsilon, \%$	$\varepsilon_{ср}$ , %	$t_{эксп}$	$F(P, f_1, f_2)$	$F_{выч}$	$\delta, \%$
ГХ-МС/ ТСХ-КД													
500,0	5	557,0	16798,75	129,61	0,95	2,57	333,1	59,8	24,4	1,16	10,97	0,27	11,4
500,0	5	634,0	224351,74	473,66	0,95	2,57	1217,3	192,0	78,4	0,75			26,8
ГХ-МС/ ТСХ-КД													
2000,0	5	2150,0	63897,73	252,78	0,95	2,57	649,6	30,2	12,3	1,57	10,97	0,34	7,5
2000,0	5	2384,0	541372,21	735,78	0,95	2,57	1890,9	79,3	32,4	1,38			19,2
ГХ-МС/ ТСХ-КД													
5000,0	5	5315,0	328134,21	572,83	0,95	2,57	1472,2	27,7	11,3	1,45	10,97	0,24	6,3
5000,0	5	6515,0	5730086,94	2393,76	0,95	2,57	6151,9	94,4	38,5	1,67			30,3

Отсутствие систематической ошибки по фармакопейной интерпретации не исключает возможности ее количественной оценки и последующего статистического анализа.

Сравнение прецизионности хроматографических методик на трех уровнях концентраций верапамила в крови показало, что их воспроизводимость статистически значимо отличается и методика, основанная на ТСХ с компьютерной денситометрией, характеризуется большим разбросом результатов анализа. Это подтверждалось расчетом значений  $F$ -критериев, которые находились в диапазоне от 0,24 до 0,34, при этом его табличное значение равно  $F(99\%; 5; 5)=10,97$  (табл. 2).

Оценка результатов анализа по  $t$ -критерию (по «фармакопейному» алгоритму) показывает отсутствие систематической ошибки при количественном определении верапамила методами ГХ-МС и ТСХ с компьютерной денситометрией: значения экспериментальных  $t$ -критериев 1,16-1,57 и 0,75-1,67 для методов соответственно, что не превышает его табличного значения 2,57.

## Статистический анализ метрологических характеристик методик количественного определения в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе

Статистический анализ метрологических характеристик методик количественного определения диосмина в лекарственных препаратах методом УФ-спектрофотометрии, а также определения верапамила в крови методами ГХ-МС и ТСХ с компьютерной денситометрией осуществляли по следующему алгоритму:

- сравнение средних значений содержания (концентрации): диосмина в лекарственных препаратах, полученных методом УФ-спектрофотометрии при аналитических длинах волн 268 нм и 370 нм; верапамила в пробах крови, полученных методами ГХ-МС и ТСХ с компьютерной денситометрией (по уровням концентраций); в качестве референтной использовали методики или их модификации, имеющие меньшее значение систематической погрешности;

- сравнение относительных ошибок среднего значения содержания  $\varepsilon_{\text{сред}}$ : диосмина в лекарственных препаратах, полученных методом УФ-спектрофотометрии при аналитических длинах волн 268 нм и 370 нм; концентрации верапамила в пробах крови, полученных методами ГХ-МС и ТСХ с компьютерной денситометрией;

- сравнение систематических ошибок определения содержания  $\delta$ : диосмина в лекарственных препаратах, полученных методом УФ-спектрофотометрии при аналитических длинах волн 268 нм и 370 нм; концентрации верапамила в пробах крови, полученных методами ГХ-МС и ТСХ с компьютерной денситометрией;

- однофакторный дисперсионный анализ относительных ошибок среднего значения содержания  $\varepsilon_{\text{сред}}$  и систематических ошибок определения  $\delta$  содержания для вышеуказанных вариантов количественного определения;

- корреляционный анализ «систематическая ошибка определения  $\delta$ » - «относительная ошибка среднего значения содержания  $\varepsilon_{\text{сред}}$ » для рассмотренных вариантов количественного определения диосмина в лекарственных препаратах и верапамила в крови.

Из представленных в таблице 3 данных видно, что  $t$ -критерий расчетный меньше его табличного значения при заданном уровне доверительной вероятности 95% для обоих вариантов спектрофотометрического анализа. Следовательно, средние значения содержания диосмина при количественном определении на аналитических длинах 268 нм и 370 нм статистически значимо не различаются.

При сравнении относительных ошибок среднего значения  $\varepsilon_{\text{сред}}$  содержания диосмина в исследуемом ряду лекарственных препаратов при аналитических длинах волн 268 нм и 370 нм с помощью  $t$ -критерия установлено, что в независимости от используемого варианта сравнения (независимая/зависимая выборка) имеются их статистически значимые различия.

Таблица 3 – Результаты сравнения средних значений содержания диосмина в лекарственных препаратах (метод УФ-спектрофотометрии на аналитических длинах волн 268 нм и 370 нм)

Препарат /длина волны	$x_{\text{сред}}$ , мг	Для независимых выборок			Для зависимых выборок		
		$t(P, f)$	$t_{\text{экс}}$	$p$	$t(P, f)$	$t_{\text{экс}}$	$p$
«Детралекс®» сусп/268 нм	916,14	2,10	0,16	0,87	2,26	0,16	0,88
«Детралекс®» сусп/370 нм	906,90						
«Венарус®»/268 нм	917,67	2,10	0,54	0,59	2,26	0,54	0,61
«Венарус®»/370 нм	890,08						
«Детралекс®» табл/268 нм	854,62	2,10	1,35	0,19	2,26	1,44	0,18
«Детралекс®» табл/370 нм	918,81						
«Флебофа®»/268 нм	630,91	2,10	0,49	0,63	2,26	0,50	0,63
«Флебофа®»/370 нм	610,55						
«Детравенол®» табл, /268 нм	940,4	2,10	0,61	0,55	2,26	-0,69	0,51
«Детравенол®» табл, /370 нм	967,25						
«Флебавен®» табл, /268 нм	1052,53	2,10	1,56	0,14	2,26	1,61	0,14
«Флебавен®» табл, /370 нм	979,37						
«Флебодиа®» табл, /268 нм	566,38	2,10	1,44	0,17	2,26	2,19	0,06
«Флебодиа®» табл, /370 нм	619,17						

Расчетный  $t$ -критерий для независимых выборок имел значение 3,22 (при уровне значимости  $p$  менее 0,05), для зависимых – 4,79 (при уровне значимости  $p$  менее 0,05), что в обоих случаях превышало табличные значения  $t$ -критериев (табл. 4).

При сравнении систематических ошибок определения  $\delta$  содержания диосмина в лекарственных препаратах методом УФ-спектрофотометрии при аналитических длинах волн 268 нм и 370 нм были установлены статистически значимые различия исследуемых характеристик.

Таблица 4 – Результаты сравнения относительных ошибок средних значений содержания диосмина в лекарственных препаратах (метод УФ-спектрофотометрии на аналитических длинах волн 268 нм и 370 нм)

Длина волны, нм	Относительная ошибка среднего значения $\varepsilon_{\text{сред}}$ , %	$t(P, f)$	$t_{\text{экс}}$	$p$
Для независимых выборок				
268	9,86	2,23	3,22	0,0092
370	7,37			
Для зависимых выборок				
268	9,86	2,57	4,79	0,0049
370	7,37			

Значения расчетных  $t$ -критериев равны 2,50 и 5,36 для независимых и зависимых выборок соответственно, в обоих случаях они превышают величины табличных  $t$ -критериев. Систематическая ошибка спектрофотометрического определения среднего содержания диосмина в лекарственных препаратах при аналитической длине волны 370 нм имеет более низкое значение: на 50% меньше соответствующей ошибки при аналитической длине 268 нм (табл. 5).

Таблица 5 – Результаты сравнения систематических ошибок определения содержания диосмина в лекарственных препаратах (метод УФ-спектрофотометрии на аналитических длинах волн 268 нм и 370 нм)

Длина волны, нм	Систематическая ошибка определения $\delta$ , %	$t(P, f)$	$t_{эксн}$	$P$
Для независимых выборок				
268	4,27	2,23	2,50	0,032
370	2,08			
Для зависимых выборок				
268	4,27	2,45	5,36	0,0030
370	2,08			

В таблице 6 представлены результаты однофакторного дисперсионного анализа относительной ошибки среднего значения и систематической ошибки при определении содержания диосмина в лекарственных препаратах методом УФ-спектрофотометрии. Они подтверждают наличие статистически значимых различий для параметров «относительная ошибка среднего значения содержания диосмина» и «систематическая ошибка определения» при количественном определении диосмина при различных длинах волн.

Корреляционная зависимость между систематической ошибкой определения содержания диосмина и относительной ошибкой среднего содержания диосмина была определена как умеренная: значение коэффициента корреляции  $r$  составило 0,35.

Таблица 6 – Результаты дисперсионного анализа относительной ошибки среднего значения и систематической ошибки определения содержания диосмина в лекарственных препаратах методом УФ-спектрофотометрии

Параметры	Общая дисперсия выборки $SS_{общ}$	Дисперсия эффекта $MS_{эф}$	Дисперсия межгрупповая $SS$	Дисперсия ошибки $MS_{ошиб}$	$F$ -критерий	Уровень значимости $p$
$\varepsilon_{сред\ 268\ нм}/$ $\varepsilon_{сред\ 370\ нм}$	26,06	26,06	24,74	2,062	12,64	0,003
$\delta_{268\ нм}/$ $\delta_{370\ нм}$	19,49	9,74	23,76	1,98	9,84	0,008

Результаты однофакторного дисперсионного анализа относительной ошибки среднего значения и систематической ошибки определения концентрации верапамила в пробах крови методами ГХ-МС и ТСХ с компьютерной денситометрией, подтверждают статистически значимые различия для исследуемых параметров.

Расчетные  $F$ -критерии данных метрологических характеристик имели значения, которые превышают табличное значение  $F$ -критерия (95%; 2; 3) – 9,55. Уровень значимости  $F$ -критериев для относительной ошибки среднего значения концентрации верапамила и систематической ошибки определения был менее 0,05 (табл. 7).

Таблица 7 – Результаты дисперсионного анализа относительной ошибки среднего значения и систематической ошибки определения концентрации верапамила в крови методами ГХ-МС и ТСХ с компьютерной денситометрией

Параметры	Общая дисперсия выборки $SS_{общ}$	Дисперсия эффекта $MS_{эф}$	Дисперсия межгрупповая $SS$	Дисперсия ошибки $MS_{ошиб}$	F-критерий	Уровень значимости $p$
$\varepsilon_{сред} \text{ ГХ-МС} / \varepsilon_{сред} \text{ ТСХ-КД}$	1033,79	516,89	157,75	52,58	9,83	0,028
$\delta_{\text{ГХ-МС}} / \delta_{\text{ТСХ-КД}}$	38,80	19,40	5,76	1,92	10,10	0,017

Корреляционная зависимость «относительная ошибка среднего значения концентрации верапамила в крови» - «систематическая ошибка определения» при количественном определении концентрации верапамила методом ГХ-МС была достаточно высокой: величина коэффициента корреляции  $r$  составила 0,98. Для метода ТСХ с компьютерной денситометрией связь между исследуемыми параметрами была умеренная - значение коэффициента корреляции  $r$  0,33 (рис. 2).

Таким образом увеличение систематической ошибки определения содержания концентрации верапамила в крови в методе ГХ-МС приводит к практически линейному увеличению относительной ошибки среднего значения концентрации верапамила (коэффициент корреляции  $r$  0,98).

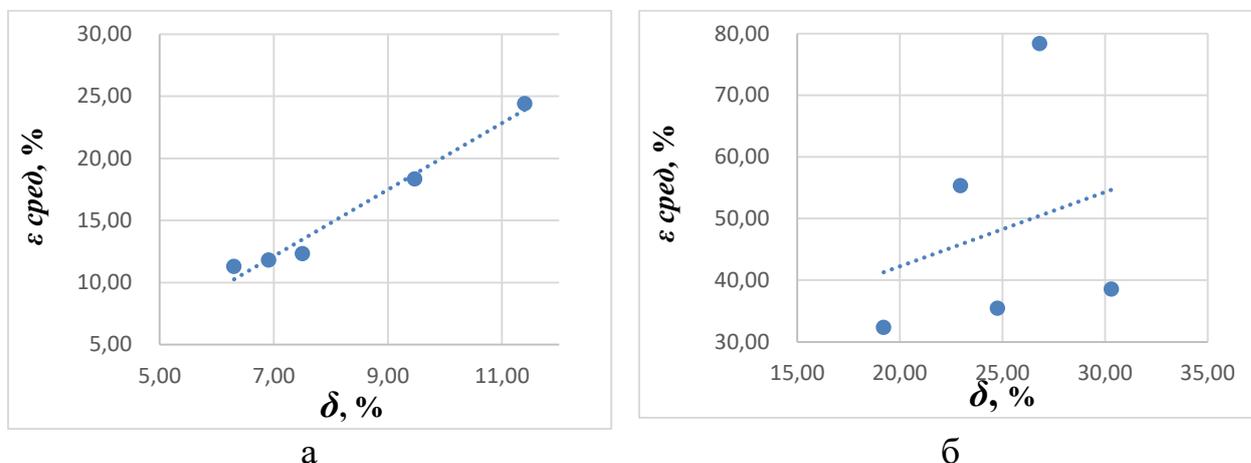


Рисунок 2 – Корреляционная зависимость «относительная ошибка среднего значения концентрации верапамила в крови» - «систематическая ошибка определения» при количественном определении концентрации верапамила в крови методами ГХ-МС (а) и ТСХ с компьютерной денситометрией (б).

В методе ТСХ с компьютерной денситометрией влияние систематической ошибки на общую ошибку определения было менее «жестким». Нелинейный рост относительной ошибки среднего значения верапамила в крови в данном случае связан с вкладом случайных ошибок.

## Алгоритмы оценки погрешности и планирования пробоподготовки для методик количественного определения в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе

Погрешность пробоподготовки для аналитических методик определяли на основании двух входных величин:

- суммарной погрешности (суммарной ошибки) аналитической методики, определенной экспериментально;
- прогностической величины погрешности методики без учета вклада этапа пробоподготовки.

Для расчета прогностической погрешности методики без учета пробоподготовки использовали два алгоритма, основанные на применении следующих вариантов:

- компьютерной программы «ChemMetr Evaluation 1.0», которая оценивает погрешности измерения отдельных этапов аналитической методики («СМЕ-алгоритм»);
- уравнения Горвица – расчета погрешности на основании величины концентрации анализируемого вещества в пробе исследуемого объекта («алгоритм Горвица»).



Рисунок 3 – Дизайн исследования оценки погрешности пробоподготовки методик количественного определения в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

Полученные выборки погрешностей пробоподготовки проверяли на соответствие закону нормального распределения для дальнейшего анализа их

методами параметрической статистики: сравнения по  $t$ -критерию и однофакторного дисперсионного анализа (рис. 4).

Таблица 8 – Результаты сравнения ошибок пробоподготовки определения концентрации верапамила в пробах крови методами ГХ-МС и ТСХ с компьютерной денситометрией для разных расчетных алгоритмов

$\mu$ , нг/мл	$\varepsilon_{\text{сред}}$ , %	$\varepsilon_{\text{средСМЕ}}$ , %	$\varepsilon_{\text{средГ}}$ , %	$\varepsilon_{\text{пробСМЕ}}$ , %	$\varepsilon_{\text{пробГ}}$ , %
ГХ-МС					
500,0	24,41	20,11	21,62	13,84	7,95
2000,0	12,34	11,23	17,55	5,10	13,49
5000,0	11,31	10,25	15,29	4,78	11,35
ТСХ-КД					
500,0	78,39	18,95	21,62	76,06	10,41
2000,0	32,38	16,09	17,55	28,10	7,01
5000,0	38,55	15,03	15,29	35,50	2,81

Обозначения:  $\varepsilon_{\text{сред}}$  – экспериментальная относительная ошибка анализа (суммарная погрешность), %;  $\varepsilon_{\text{средСМЕ}}$  – относительная ошибка анализа без учета пробоподготовки, расчет «ChemMetr Evaluation 1.0», %;  $\varepsilon_{\text{средГ}}$  – относительная ошибка анализа без учета пробоподготовки, расчет по уравнению Горвица, %;  $\varepsilon_{\text{пробСМЕ}}$  – относительная ошибка пробоподготовки, расчет «ChemMetr Evaluation 1.0», %;  $\varepsilon_{\text{пробГ}}$  – относительная ошибка пробоподготовки, расчет по уравнению Горвица, %.

Диапазоны величин погрешности пробоподготовки для методики ГХ-МС составили для СМЕ-алгоритма 4,78-13,84% и для алгоритма Горвица – 7,95-13,49%. В методике ТСХ с компьютерной денситометрией диапазоны СМЕ-алгоритма составляли 28,10-76,06%, диапазона алгоритма Горвица – 2,81-10,41% (табл. 8).

Таблица 9 – Результаты сравнения погрешностей пробоподготовки в количественном определении верапамила крови методом ГХ-МС при прогнозировании по СМЕ-алгоритму и алгоритму Горвица

Алгоритм расчета	Погрешность пробоподготовки $\varepsilon_{\text{проб}}$ , %	$t(P, f)$	$t_{\text{эксн}}$	$p$
Для независимых выборок				
СМЕ-алгоритм	7,91	2,10	1,63	< 0,05
Алгоритм Горвица	10,93			
Для зависимых выборок				
СМЕ-алгоритм	7,91	2,26	1,42	< 0,05
Алгоритм Горвица	10,93			
* - среднее значение для трех уровней концентраций верапамила в крови				

При сравнении прогностических ошибок пробоподготовки анализа верапамила в пробах крови методом ГХ-МС статистически значимое различие между данными полученными при использовании СМЕ-алгоритма и алгоритма Горвица не установлено. Для независимых выборок  $t$ -критерий имел значение 1,63, для зависимых – 1,42, при справочных значениях – 2,26 и 2,1 для не зависимых и зависимых выборок соответственно (табл. 9).

Однофакторный дисперсионный анализ погрешности пробоподготовки при определении содержания верапамила в пробах крови методами ГХ-МС и

ТСХ с компьютерной денситометрией определяет наличие статистически значимых различий при использовании разных алгоритмов расчета (табл. 10). Расчетный  $F$ -критерий (95%; 1; 38) имел значение 9,19, которое превышало табличное значение  $F$ -критерия (95%; 1; 38) равное 4,08.

Таблица 10 – Результаты дисперсионного анализа погрешности пробоподготовки при количественном определении верапамила в крови методами ГХ-МС и ТСХ-с компьютерной денситометрией

Параметр	Общая дисперсия выборки $SS_{общ}$	Дисперсия эффекта $MS_{эф}$	Дисперсия межгрупповая $SS$	Дисперсия ошибки $MS_{ошиб}$	$F$ -критерий	Уровень значимости $p$
$\varepsilon_{пробСМЕ} / \varepsilon_{пробГ}$	3383,76	3383,76	13991,56	368,20	9,19	< 0,05

Таким образом расчетный алгоритм оценки погрешности пробоподготовки с применением компьютерной программы «ChemMetr Evaluation 1.0» (СМЕ-алгоритм) мы считаем наиболее предпочтительным к применению, его преимуществом является учет предельных значений погрешностей каждого этапа аналитической методики.

Для уменьшения систематических и случайных ошибок в ходе пробоподготовки необходима оптимизация данного этапа с применением методов математического планирования.

Алгоритм оптимизации пробоподготовки включал следующие этапы:

- предварительное определение перечня факторов, определяющих эффективность экстракции, и уровней их варьирования (три уровня);
- генерация матрицы эксперимента;
- проведение эксперимента в соответствии с матрицей;
- построение математической модели экстракции;
- определение значимых факторов и их комбинаций, влияющих на эффективность экстракции;
- практические рекомендации по разработке методики пробоподготовки и ее апробация.

Уровни варьирования факторов на примере пробоподготовки крови при судебно-химическом исследовании верапамила указаны в таблице 11.

В программе для ЭВМ «ChemPlan 1.0» была получена матрица эксперимента по схеме многофакторного трехуровневого планирования с применением плана Бокса-Бенкена (6 факторов, 2 блока, 54 опыта). Реальный эксперимент по определению степени экстракции верапамила проводили в соответствии с матрицей и результаты обрабатывались при помощи программы «Statistica 10.0».

Таблица 11. – Уровни варьирования факторов, влияющих на степень извлечения верапамила из образцов крови

Фактор	Кодированные уровни		
	-1	0	+1
$X_1$ – значение pH водной фазы	7,0	9,0	11,0
$X_2$ – соотношение хлороформ - н-бутанол в экстрагенте	9:1	7:3	-
$X_3$ – время экстракции, мин	2,0	5,0	10,0
$X_4$ – время центрифугирования, мин	5,0	10,0	20,0
$X_5$ – добавление электролита натрия хлорида, %	10,0	5,0	-
$X_6$ – соотношение объемов пробы и экстрагента	1:1	1:2	2:1

В случае экстракции верапамила из крови методом жидкость-жидкостной экстракции математическая модель выражается уравнением множественной линейной регрессии:

$$\omega = 74,55 + 0,71 \cdot X_1 - 0,087 \cdot X_2 - 0,19 \cdot X_3 + 0,048 \cdot X_4 + 0,13 \cdot X_5 + 0,23 \cdot X_6,$$

где  $\omega$  – степень извлечения верапамила из пробы крови.

Из представленного уравнения следует, что при жидкость-жидкостной экстракции наиболее выраженное влияние на извлечение верапамила оказывает только фактор  $X_1$  – значение pH водной фазы.

Выполнив визуализацию математической модели с помощью карты Парето, поверхностей отклика и контурных диаграмм определяли сочетание факторов, обеспечивающих максимальное извлечение целевого вещества в ходе пробоподготовки.

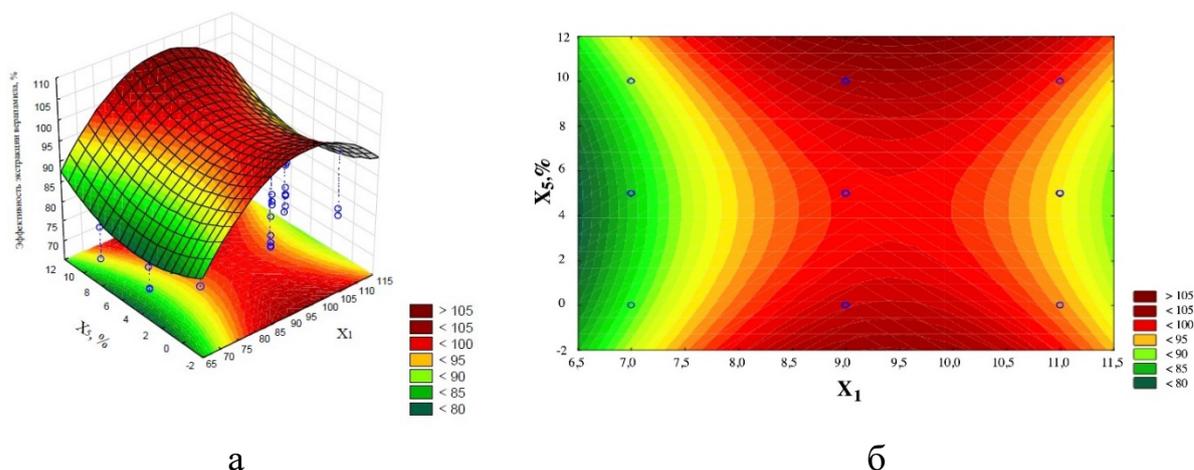


Рисунок 4 – Поверхность отклика (а) и контурная диаграмма (б) зависимости эффективности экстракции верапамила от факторов  $X_1$  и  $X_5$ , %.

При анализе поверхности отклика и контурной диаграммы установлено, что сочетание значений pH водной фазы 9,5-10,0 и добавление натрия хлорида в диапазоне концентраций 4-6% обеспечивает максимальную степень извлечения верапамила из проб крови (рис. 5). Факторы: время экстракции и время центрифугирования должны иметь минимальное значение; соотношение объемов пробы и экстрагента, соотношение хлороформ - н-бутанол в экстрагенте в пробоподготовке значимого влияния не оказывают.

Разработанный алгоритм планирования и оптимизации пробоподготовки апробирован и внедрен в работу отделов контроля качества фармацевтических предприятий ООО «Самарская фармацевтическая фабрика» и ООО «Лекарь», а также филиала № 3 (г. Самара) 111 Главного государственного центра судебно-медицинских и криминалистических экспертиз Министерства обороны Российской Федерации.

## ВЫВОДЫ

1. С применением в качестве образцов сравнения лекарственных препаратов на основе фармацевтической субстанции диосмина определены метрологические характеристики методик его количественного определения методом УФ-спектрофотометрии с расчетом по удельным показателям поглощения при длинах волн 268 нм и 370 нм. Относительная ошибка определения среднего значения содержания диосмина не превышала 12,0%, правильность (систематическая ошибка) – не более 6,0%. Методика количественного определения верапамила в крови методом УФ-спектрофотометрии характеризуется показателями правильности и прецизионности не превышающими значения 27,5% и 7,4% соответственно, при этом ее рабочий диапазон концентраций – 10,0-150,0 мкг/мл. Правильность и прецизионность количественного определения верапамила в крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием составляют соответственно 6,3-11,4% и 4,4-9,5% для диапазона концентраций 50,0-5000,0 нг/мл. Аналогичные показатели в интервале концентраций верапамила 300,0-5000,0 нг/мл для методики, основанной на тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией, равны 19,2-30,3% и 7,5-30,5%.

2. Сравнение относительных ошибок определения (суммарной погрешности) среднего содержания диосмина и верапамила в образцах сравнения показывает их статистически значимые различия для применяемых вариантов УФ-спектрофотометрии: относительная ошибка для модификации методики с аналитической длиной волны 268 нм на 30% больше ошибки методики с аналитической длиной волны 368 нм; для разных хроматографических методов: относительная ошибка в методе ТСХ с компьютерной денситометрией была больше на 210% соответствующей ошибки метода ГХ-МС. Сравнительный статистический анализ систематических ошибок определения диосмина и верапамила в образцах сравнения имеет аналогичные закономерности: ошибка для методики с аналитической длиной волны 268 нм превышает на 105% ошибку альтернативной модификации, а ошибка методики на основе ТСХ с компьютерной денситометрией – на 212% ошибку ГХ-МС методики.

3. Анализ корреляционных зависимостей «относительная ошибка среднего значения» – «систематическая ошибка определения» показывает умеренный уровень связи между данными параметрами при УФ-спектрофотометрии диосмина (коэффициент корреляции  $r$  0,35) и определении верапамила в модельных образцах крови методом ТСХ с компьютерной денситометрией (коэффициент корреляции  $r$  0,33); и высокий

уровень связи – при количественном определении верапамила в крови методом ГХ-МС (коэффициент корреляции  $r$  0,98).

4. Сравнение средних значений содержания анализируемого вещества для исследуемой и референтной аналитических методик не является достаточным тестом для проверки наличия систематической погрешности. Целесообразно применять алгоритм, предполагающий последовательный статистический анализ относительной (суммарной) и систематической ошибок среднего значения содержания анализируемого вещества, а также исследование их корреляционной зависимости.

5. Предложены алгоритмы оценки погрешности этапа пробоподготовки с применением компьютерной программы «ChemMetr Evaluation 1.0» и уравнения Горвица для методик количественного определения диосмина в лекарственных препаратах и верапамила в крови. Показана приемлемость алгоритма с применением компьютерной программы «ChemMetr Evaluation 1.0», обусловленная учетом предельных погрешностей каждого этапа аналитической методики.

6. Разработан алгоритм планирования и оптимизации пробоподготовки, основанный на многофакторном планировании эксперимента по схеме Бокса-Бенкена, на примерах определения диосмина в лекарственных препаратах и верапамила в крови. Данный алгоритм имеет универсальный характер и может применяться для оптимизации процедуры анализа в контроле качества других лекарственных средств и судебно-медицинской экспертизе.

7. Разработана компьютерная программа для ЭВМ «ChemPlan 1.0», которая автоматически формирует матрицу по планированию и оптимизации пробоподготовки, исходя из перечня и уровня факторов, влияющих на эффективность экстракции.

8. Получены математические модели твердо-жидкостной экстракции диосмина из лекарственных препаратов и жидкость-жидкостной экстракции верапамила из проб крови, имеющие форму уравнений множественной линейной регрессии. Данные уравнения позволяют определять наиболее значимые факторы, влияющие на степень извлечения анализируемых веществ, и являются основой для визуализации результатов статистического анализа.

9. Разработанный алгоритм планирования и оптимизации пробоподготовки апробирован и внедрен в работу отделов контроля качества фармацевтических предприятий ООО «Самарская фармацевтическая фабрика» и ООО «Лекарь», судебно-химического отделения Филиала №3 ФГКУ «111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз» Минобороны России, а также внедрен в учебный процесс в Пермской государственной фармацевтической академии, в Башкирском государственном медицинском университете и Курском государственном медицинском университете.

#### **Практические рекомендации**

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, имеют практическую значимость в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

Рекомендуется:

- использовать разработанные алгоритмы для оценки погрешности аналитических методик и их отдельных этапов в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе;

- использовать компьютерную программу для ЭВМ «ChemPlan 1.0» для научно обоснованной разработки методик количественного анализа в научно-исследовательской работе и рутинной аналитической практике.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** заключаются в разработке комплекса мероприятий и программных продуктов для метрологической оценки и оптимизации методик количественного анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Воронин, А.В. Статистический анализ метрологических характеристик на примере методики количественного определения диосмина / А.В. Воронин, А.В. Карпов // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2022. – Т. 25. – № 12. – С. 25-31.
2. Воронин, А.В. Математическое планирование процедуры жидкость-жидкостной экстракции на примере судебно-химического исследования верапамила в крови / А.В. Воронин, Т.Л. Малкова, А.В. Карпов // **Судебно-медицинская экспертиза.** – 2022. – Т. 65. – № 4. – С. 41-45.
3. Воронин, А.В. Метрологические характеристики методики количественного определения диосмина в лекарственных препаратах / А.В. Воронин, М.Н. Качалкин, А.В. Карпов // **Аспирантский вестник Поволжья.** – 2020. – № 5-6. – С. 151-156.
4. Воронин, А.В. Планирование условий пробоподготовки лекарственных препаратов на основе фармацевтической субстанции диосмина / А. В. Воронин, А. В. Карпов // **Аспирантский вестник Поволжья.** – 2021. – № 5-6. – С. 9-15.
5. Воронин, А.В. Математическое планирование условий пробоподготовки лекарственного препарата таблетки «Флебодия®» / А.В. Воронин, А.В. Карпов // **Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы: Сб. матер., Самара, 26-27 октября 2021.** – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2021. – С.251-256.
6. Карпов, А.В. Математическое планирование условий пробоподготовки лекарственных препаратов таблеток «Детравенол®» и «Флебовен®» / А.В. Карпов // **Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине: Сб. матер. Всерос. научно-практич. конф. с междунар. уч., Самара, 13-14 октября 2021 года / Под редакцией А.В. Колсанова и Г.П. Котельникова.** – ООО Самара «СамЛюксПринт», 2021. – С. 272-275
7. Воронин, А.В. Пробоподготовка некоторых лекарственных препаратов, содержащих диосмин / А.В. Воронин, А.В. Карпов // **Тенденции развития науки и образования.** – 2021. – №78-2. – С.155-161.

8. Карпов, А.В. Алгоритм оценки некоторых метрологических характеристик методики количественного определения диосмина в лекарственных препаратах / А. В. Карпов // Аспирантские чтения – 2020. Молодые ученые: научные исследования и инновации: Матер. всерос. научно-практич. конф. с междунар. уч. – Самара: ООО «СамЛюксПринт», Самарский государственный медицинский университет, 2020. – С. 256-258.
9. Карпов, А.В. Метрологические аспекты количественного определения диосмина в лекарственных препаратах / А.В. Карпов, А.В. Воронин // Современные проблемы химии, технологии и фармации: сб. матер. межд. научно-практ. конф., Чебоксары, 17-18 ноября 2020 года. – Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2020. – С. 282-286.
10. Воронин, А.В. Математическое планирование условий пробоподготовки лекарственного препарата таблетки «Детралекс®» / А.В. Воронин, А.В. Карпов // Синтез наук как основа развития медицинских знаний: Сб. матер. I Межвуз. научно-практ. конф. с междунар. уч., Самара, 18 декабря 2020 года / Под ред. Н.П. Аввакумовой. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2020. – С. 455-460.
11. Voronin, A. The mathematical planning of diosmin extraction for dosage form “DetraleX®” tablets / A.Voronin, A. Karpov // Journal of science. Lyon. – 2021. – №19. – P. 45-47.
12. Воронин, А.В. Метрологические аспекты количественного определения диосмина в лекарственных препаратах / А.В. Воронин, А.В. Карпов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 76. – С. 60-64.
13. Voronin, A. Metrological trends of forensic toxicology on the example of verapamil quantitation in whole blood / A.Voronin, A. Karpov // Annali d'Italia. – 2021. – №25. – P.8-10.
14. Voronin, A. The mathematical planning of sample preparation for dosage form “DetraleX®” tablets / A.Voronin, A. Karpov // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2020. – №51. – 2020. – P. 3-5.

#### **Авторские свидетельства, патенты, дипломы**

15. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022618582 от 12.05.2022. «ChemPlan 1.0»/ А.В. Воронин, А.В. Карпов, О.В. Баранов [Электронный ресурс]: Федеральный институт промышленной собственности. – Режим доступа: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?facesredirect=true&id=773b42aae5118645cb095e7b7706868e>.**
16. Планирование процедуры жидкость-жидкостной экстракции в судебно-химической экспертизе: **информационное письмо** (протокол №5 от 28 сентября 2022 г.) / А.В. Воронин, Т.Л. Малкова, А.В. Карпов – М.: РЦСМЭ, 2022. – 16 с.