

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, доцента Терентьевой Светланы Владимировны по диссертации Карпова Александра Вячеславовича на тему: «Разработка методических подходов метрологической оценки отдельных этапов анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Количественный химический анализ как вид измерения имеет ряд особенностей. В отличие от большинства видов метрологических исследований, аналитический сигнал зависит не только от определяемой концентрации, но и от общего состава пробы, компоненты которой влияют, иногда кардинально, на результат анализа.

Для обеспечения достоверности аналитического контроля веществ и материалов необходимо разработать общий подход к оценке качества анализа и пригодности его для решения конкретных аналитических задач. Специалисты в области метрологии и аналитической химии оценили возможность включения в процедуру химического анализа специального метрологического раздела с методами математической статистики.

Наиболее сложной и важной составляющей разработки методики анализа является оценка ее метрологических характеристик, требующая специальных экспериментальных и теоретических исследований, а также учета специфики объекта анализа – фармацевтических субстанций, многокомпонентных объектов: лекарственных препаратов, лекарственного растительного сырья, биологического материала.

Существует мнение, что метрологические аспекты количественного анализа всесторонне исследованы и необходимо просто использовать разработанный формализм в рутинной практике анализа. Однако, разработаны лишь общие подходы к метрологии анализа, узаконены – терминология, требования к методикам и другие нормативные характеристики. Следует понимать, что способы обеспечения достоверности, учет индивидуальных особенностей каждого объекта анализа, исследование

9	№ 1230/02-23-37
лстов	15 05 2023
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	

бюджета неопределенности результата анализа и ряд других положений до сих пор часто входят в число нерешенных задач.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Карповым А.В. даны сравнительные оценки метрологических характеристик при реализации различных методических подходов к определению и расчету содержания анализируемого вещества для методик количественного анализа с применением спектрофотометрии, газожидкостной 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).

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

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, как и их достоверность, обусловлена использованием в работе современных адекватных методов исследования, существенным объемом экспериментальных данных, их непротиворечивостью с теоретическими положениями, тщательно выполненной статистической оценкой экспериментальных данных с применением программного обеспечения Statistica 10.0. Следует отметить, что диссертантом проведен большой объем экспериментальной работы.

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

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.

По результатам исследования издано информационное письмо «Планирование процедуры жидкость-жидкостной экстракции в судебно-химической экспертизе», утвержденное ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России и рекомендованное к применению в практике судебно-химической экспертизы.

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», филиала № 3 ФГКУ «111 Главного государственного центра судебно-медицинских и криминалистических экспертиз Минобороны России», учебный процесс в Пермской фармацевтической академии, Курском государственном медицинском университете, Башкирском государственном медицинском университете.

Карповым А.В. 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).

5. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, общих выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 124 отечественных и 60 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 27 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, дана информация по структуре работы и ее соответствии паспорту специальности, приведены сведения о публикациях и апробации работы.

В главе 1 представлен обзор литературы по основным метрологическим аспектам количественного химического анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе. В

качестве одного из моментов отмечено использование программного обеспечения для химической метрологии.

Глава 2 включает в себя описание объектов и методов, используемых при проведении экспериментальных исследований.

В главе 3 определены метрологические характеристики методик количественного определения диосмина в лекарственных препаратах методом УФ-спектрофотометрии и верапамила в крови, методами, применяемыми в судебно-химической экспертизе.

В главе 4 представлен статистический анализ 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).

Глава 5 посвящена обоснованию алгоритмов оценки погрешности и планирования пробоподготовки для методик количественного определения в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

Выводы по диссертационному исследованию подкреплены убедительными и обоснованными результатами собственных исследований.

В приложении диссертации представлены копии свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, акты внедрения и другие документы, подтверждающие практическую значимость проведенного исследования.

По теме диссертации 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, 1 информационное письмо, утвержденное Российским центром судебно-медицинской экспертизы.

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.).

Несмотря на общую положительную оценку по диссертационной работе Карпова А.В., возникли некоторые вопросы и замечания.

1. На чем основан выбор именно диосмина и верапамила в качестве объекта исследования?
2. Чем обусловлен выбор диосмина в качестве объекта для оценки результатов его количественного определения в лекарственных препаратах, а верапамила – для оценки результатов его количественного определения в биожидкостях, а не проведен анализ одного и того же вещества одним и тем же методом в фармацевтической субстанции, затем в модельных растворах, лекарственных препаратах и биожидкостях?
3. Чем обусловлен отказ от фармакопейных методов количественного определения диосмина и верапамила и отсутствие сравнения с ними?
4. К сожалению, в работе не представлены цифровые значения всех вариантов объема выборок для оценки прецизионности, правильности и точности, а также отсутствуют контрольные карты Шухарта, что позволило бы наглядно представить разброс значений в пределах $\pm S$; $\pm 2S$ и $\pm 3S$.
5. Спектрофотометр СФ-56, на котором были выполнены исследования, представляет цифровые значения оптической плотности с точностью до четвертого знака после запятой, тогда как в работе цифровые значения ограничены 2-3 знаками после запятой (Табл. 1, стр. 44), что в последующем в расчетах влияет на величину погрешности.
6. Исходя из текста диссертации, представленный на странице 44 рисунок 4 должен соответствовать данным, приведенным в таблице 1, при этом в графике «а» отсутствует точка, соответствующая 0,001, в графике «б» отсутствуют точки, соответствующие 0,001 и 0,003, что затем перенесено в рисунок 5.
7. В случае следования требованиям фармакопейной статьи целесообразно использовать те же буквенные обозначения, что и в самой статье. В соответствии с ОФС.1.1.0013.15 a - свободный член линейной зависимости, а b - угловой коэффициент линейной зависимости, тогда как в тексте диссертации буквенные обозначения поменяны местами и не приведены в списке сокращений.
8. При перечислении лекарственных препаратов не приведены их серии выпуска и сроки годности, а для стандартных образцов диосмина и

верпамила не указаны серии, сроки годности и содержание основного вещества в %.

9. Влияет ли флавоноидная фракция, входящая в состав лекарственных средств помимо диосмина, на результаты его количественного определения методом спектрофотометрии в УФ-области?
10. Детравенол и Флебавен, представленные в таблице 4 (стр. 48), в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата содержат по 900 мг диосмина, а не 1000 мг, как указано в таблице. Какое значение количества миллиграммов было взято за истинное для последующей статистической обработки?
11. Какие признаки послужили основой для отнесения варианты к одной из двух выборок зависимой или независимой?
12. Почему для сравнительной оценки двух выборок (зависимой и независимой) в отношении диосмина статистически обработаны в случае независимой выборки 19 значений, а в случае зависимости выборки 10 значений, тогда как для верпамила выборки составляли 11 и 6 значений, соответственно?
13. Почему в таблицах 12 и 13 меняется значение табличной величины критерия Стьюдента для зависимой выборки, при этом эти значения не совпадают с таковыми, представленными в таблице 11? Аналогичная картина наблюдается для таблиц 15, 16 и 17.
14. Каким образом были рассчитаны ошибки, составляющие 105% и 212%, приведенные в выводе по главе 4 (стр. 78)?
15. Исходя из результатов сравнения расчетных величин ошибок с ошибкой, полученной на основе экспериментальных данных, следует, что полученная экспериментально во всех случаях превышает теоретические. С чем это может быть связано? Какой параметр не учтен?
16. Является ли матрица планирования эксперимента пробоподготовки с использованием программы для ЭВМ «ChemPlan 1.0» универсальной? Апробирована ли она на местах внедрения применительно к другим лекарственным средствам и биологическим образцам?
17. Стр. 151, таблица 2 и стр.152, таблица 3. Образец отбирается в миллилитрах, а погрешность указана в граммах. Если делать перерасчет на содержание диосмина и суммы флавоноидов в пересчете на гесперидин, то

погрешность составляет не 1%, а 10%, так как от 1000 мг навеска в 0,1 г составляет 10%.

18. С чем связана более высокая точность и правильность метода газовой хроматографии с масс-селективным детектированием по сравнению с тонкослойной хроматографией с компьютерной денситометрией?

19. Была ли оценена степень влияния массы биологической матрицы на результаты определения верапамила?

20. В связи с чем результаты количественного определения верапамила каждым из представленных методов завышены?

21. К сожалению, в работе присутствуют некоторые опечатки и неудачно построенные предложения.

Однако, указанные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не снижают ценности диссертационной работы. Их следует расценивать, скорее, в качестве дискуссионных.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата Карпова Александра Вячеславовича полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные положения и выводы.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Карпова Александра Вячеславовича на тему: «Разработка методических подходов метрологической оценки отдельных этапов анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармации, в области фармацевтической химии, по разработке методических подходов к метрологической оценке отдельных этапов анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Карпова

Александра Вячеславовича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
Телефон: +7 (383) 222-3204
E-mail: terentyeva_sv@mail.ru
доктор фармацевтических наук, доцент,
3.4.2. Фармацевтическая химия,
фармакогнозия



Терентьева Светлана Владимировна

Подпись Терентьевой Светланы Владимировны заверяю
Начальник отдела кадров Департамента административной и кадровой работы
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России



О.А. Кох

Кох О.А.

« 10 » 05 2023 г.

С уважением, Светлана Владимировна

10.05.2023