

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Академик РАН, профессор

Авдеев Сергей Николаевич

_____ 2023 г.

9	№ 1230/02-23-35
Листов	25 04 20 23
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической ценности 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

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.

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».

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.

В контроле качества лекарственных средств и судебно-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.

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.

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.

Для задач химической метрологии в РФ доступны ряд программных продуктов – лабораторных систем, например, LabWare LIMS, 1C: 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.

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.

Таким образом, можно заключить, что в диссертационной работе Карпова А.В. представлено решение актуальных научных задач специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, таких как метрологическая оценка отдельных этапов анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе, а также использование алгоритма планирования, оптимизации пробоподготовки при контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

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).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Автором 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).

Автором использованы современные физико-химические методы анализа и статистические методы исследования. Результаты апробированы и подтверждены внедрением в практику. Обработка результатов исследований проведена методом статистического анализа данных. Сформулированные в диссертации выводы аргументированы и логически вытекают из результатов анализа и четко аргументированы.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Карпова Александра Вячеславовича выполнена на современном уровне с использованием различных физико-химических методов анализа и компьютерных программ. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов базируется на фактическом материале (результатах экспериментальных исследований и их статистико-математических характеристиках) и не вызывает сомнений. Задачи, поставленные диссертантом в соответствии с целью работы, полностью согласуются с выводами автора и подтверждаются результатами проведенных исследований.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

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.

Значимость полученных результатов для науки и практики

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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

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.

Автором 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).

Объем и структура диссертации

Диссертация построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы II – V), общих выводов, приложений. Список литературы включает 184 источника, из них 60 зарубежных.

Во введении раскрыта актуальность, степень разработанности темы, поставлены цель и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, личный вклад автора, связь задач с планом научно-исследовательской работы, публикации, внедрение результатов исследования, методология и методы исследования, положения, выдвигаемые на защиту, степень достоверности научных положений, апробация результатов исследований, объем и структура работы.

В первой главе (обзор литературы) 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.

Во второй главе автором описаны объекты исследования, приведены методики исследования.

Третья глава посвящена определению метрологические характеристики методик количественного определения диосмина в лекарственных препаратах методом УФ-спектрофотометрии и верапамила в крови, методами, применяемыми в судебно-химической экспертизе.

В четвертой главе приведен 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).

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

Каждая глава заканчивается выводами. В общих выводах отражены

основные результаты исследований.

Приложения содержат данные о практическом применении результатов диссертационного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Замечания по диссертационной работе

При общей положительной оценке диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Описание стандартных образцов не содержит информации по каталожному номеру, количественному содержанию, сроку годности.

2. По какому принципу были выбраны анализируемые препараты и объекты исследования?

3. На какой документ ссылались при проведении эксперимента на биологической жидкости?

4. Почему были выбраны именно эти методы анализа?

5. Могут ли разработанные методические подходы быть применены в анализе с помощью других хроматографических методов?

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

Заключение

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 самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой

имеют существенное значение для современной фармации, в области фармацевтической химии.

В исследовании Карпова А.В. решена важная современная научная задача по разработке методических подходов к метрологической оценке отдельных этапов анализа в контроле качества лекарственных средств и судебно-химической экспертизе.

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.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол № 9 от 5 апреля 2023 г.).

Директор института фармации им. А.П. Нелюбина, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

доктор фармацевтических наук, профессор
3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия



Раменская Галина Владиславовна

С отзывом ознакомлен 25.04.2023