

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Немихина Василия Васильевича «Определение кодеина в лекарственных препаратах и биологических объектах методами молекулярной спектроскопии», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия

Диссертационная работа посвящена разработке молекулярно-спектроскопических методик определения кодеина в лекарственных препаратах, биологических жидкостях и внутренних органах человека.

Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью определения кодеина в различных объектах при проверке подлинности лекарственных препаратов, терапевтическом мониторинге, тестировании лиц на употребление наркотических средств, а также при проведении судебно-химических исследований для подтверждения

В связи с этим целью данной работы стало разработка молекулярно-спектроскопических методик определения кодеина в лекарственных препаратах, биологических жидкостях и внутренних органах человека. Формулировка цели работы соответствует актуальности проблемы исследования. Задачи и методы исследования направлены на положительный результат в достижении намеченной цели.

Основные достижения диссертации, определяющие ее **научную новизну и практическую значимость**, состоят в следующем.

1. Впервые систематически изучены спектроскопические свойства кодеина в зависимости от pH среды, природы кислоты, органического растворителя и флуоресцирующего противоиона.

2. Найдены оптимальные условия определения микро- и нанограммовых содержаний кодеина методами люминесценции и спектроскопии диффузного отражения.

3. Предложены схемы пробоподготовки, позволяющие достичь достаточно высокой чувствительности и селективности определения кодеина в различных объектах.

4. Разработаны новые подходы к молекулярно-спектроскопическому определению кодеина в растворах и твердой фазе.

Научная новизна полученных результатов подтверждена двумя патентами РФ на изобретения: патент № 2523408 «Способ определения кодеина» и патент № 2621474 «Способ определения кодеина»

Практическая ценность работы состоит в разработке молекулярно-спектроскопических методик определения кодеина в лекарственных препаратах (от 0,04

до 1,2 г/дм³), во внутренних органах человека (0,01 до 0,75 мг/г) и в моче человека (от 30 до 320 мкг/дм³). Методики успешно апробированы на реальных экспертных образцах.

Достоверность результатов обеспечивается использованием современных методов исследования и оборудования. Работа В.В. Немихина логично спланирована. Эксперимент выполнен на хорошем уровне. Объем проведенного эксперимента вполне достаточен для обоснования вынесенных на защиту положений. Предложенные автором методики определения кодеина апробированы на различных объектах (лекарственные препараты, внутренние органы человека и моча). Правильность полученных результатов проведена на основе экспериментальных данных с применением метода добавок и независимой методики анализа (ВЭЖХ-УФ, ГХ-МС) в качестве методики сравнения.

Результаты диссертационной работы были представлены на конференциях различного уровня и по материалам диссертации опубликовано 4 статьи.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Работа содержит 41 рисунок и 28 таблиц, список литературы включает 143 ссылки. Представленный материал изложен на 123 страницах.

Во введении обоснована актуальность проведенных исследований, сформулированы цель и задачи исследования, показаны научная новизна, практическая значимость. Представлены защищаемые положения и приведена структура работы.

В *первой главе* представлен литературный обзор современного состояния исследуемой проблемы, включающий в себя общую характеристику и физико-химические свойства кодеина, его фармакологическое и токсикологическое действие, выделение кодеина из различных объектов, методы определения кодеина. Литературный обзор написан подробно и в то же время без излишнего цитирования и позволяет определить современный уровень состояния проблемы и оценить новизну и актуальность исследования.

Вторая глава посвящена описанию используемого оборудования и объектов исследования. Описаны методики проведения экспериментов.

Третья глава диссертации посвящена изучению спектроскопических свойств кодеина, выбору оптимальных условий проявления люминесцентных свойств кодеина для последующего его прямого определения в растворах методом флуоресценции. Также в третьей главе представлены результаты исследования экстракционно-флуориметрического определения кодеина в растворах в виде ионного ассоциата с эозином, что позволило повысить чувствительность определения и снизить предел обнаружения по сравнению с прямым люминесцентным методом определения кодеина.

Кроме того в третьей главе представлены результаты по твердофазной спектрометрии кодеина, что позволило сочетать отделение кодеина от мешающих компонентов и его непосредственного определения в твердой фазе методом спектрометрии диффузного отражения.

Четвертая глава посвящена разработке и апробации методик молекулярно-спектрометрического определения кодеина в лекарственных препаратах и биологических объектах. Проведена проверка правильности полученных результатов с применением метода добавок и независимой методики анализа (ВЭЖХ-УФ, ГХ-МС) в качестве методики сравнения.

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертационной работы, опубликованные работы достаточно полно отражают ее основное содержание. На мой взгляд, цель, поставленная в диссертации, достигнута. Сам текст диссертации построен четко, логично и обладает доступностью восприятия излагаемого материала.

При ознакомлении с результатами работы, изложенными в диссертации, возникли следующие **вопросы и замечания**.

1. При исследовании влияния pH на интенсивность люминесценции растворов кодеина из текста диссертации не понятно, как создавали pH в щелочной области в серной кислоте и как ее измеряли. Почему не исследовали влияние более кислых сред на интенсивность люминесценции, т.к. из результатов, представленных в таблице 18 и на рисунке 13, видно, что при уменьшении pH среды интенсивность люминесценции возрастает, и было бы логично посмотреть, как будет влиять более кислая среда на интенсивность люминесценции кодеина.
2. В тексте диссертации на с. 70 написано, что для образования ионного ассоциата при микро- и нанограммовых содержаниях кодеина в водных растворах достаточно 2-8 кратных избытков эозина, в то время как из рисунка 23 на с. 71 видно, что необходим 2-4 кратный избыток эозина, дальнейшее увеличение его избытка приводит к снижению интенсивности люминесценции за счет возрастания фонового сигнала. На рисунке 20 и 21 следовало бы привести спектры люминесценции эозина в толуоле, что позволило бы сравнить интенсивность аналитического сигнала. Кроме того не приведены спектры флуоресценции эозина в толуоле после его удаления фосфатной буферной смесью (с. 72, первый абзац), что не позволяет оценить влияние остаточной концентрации эозина на аналитический сигнал.

3. В диссертационной работе был определен квантовый выход флуоресценции кодеина ($\phi = 0,01$), в связи с этим возникает вопрос – почему не был определен квантовый выход для ионного ассоциата кодеина с эозином. Из текста диссертации не понятна причина значительного увеличения коэффициента чувствительности определения кодеина в виде ассоциата с эозином в сравнении с коэффициентом чувствительности определения кодеина по собственной люминесценции в растворе.
4. Что за модельный раствор был использован при оценке правильности результатов определения кодеина, приведенных в таблице 20 на с.84.
5. На рисунках 15, 25 и 31 с увеличением концентрации кодеина возрастает относительное стандартное отклонение. Чем это может быть обусловлено?
6. Контроль качества результатов анализа при разработке методик определения кодеина следовало бы провести в соответствии с **РМГ 61-2010. Рекомендации по межгосударственной стандартизации. Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки.** Оцененные в соответствии с настоящими рекомендациями показатели точности, правильности, прецизионности методик анализа используют при контроле качества результатов анализа.
7. Замечания по оформлению диссертации. В тексте диссертации присутствуют повторы. На с. 80 содержание 1, 2 и 3 абзаца повторяет содержание абзаца 2 и 3 абзаца в разделе 2.2 на с.45, на с. 95 повтор с. 46-47. Можно отметить небрежности в оформлении диссертации, например, некорректно оформлены подписи к рисункам 9, 10 и 16, не указаны единицы измерения на осях.

Высказанные замечания не уменьшают ценности диссертационной работы. Достоинством диссертационной работы является ориентированность на решение актуальной научной задачи по созданию простых молекулярно-спектрометрических методик определения кодеина в различных объектах, преимуществом которых является их высокая чувствительность и экономичность при использовании достаточно простого оборудования.

Заключение

Диссертация Немихина Василия Васильевича «Определение кодеина в лекарственных препаратах и биологических объектах методами молекулярной спектроскопии», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по

специальностям 02.00.02 – аналитическая химия, является самостоятельным законченным исследованием. Анализ текста диссертационной работы, публикаций и автореферата, сочетание научной новизны и практической значимости позволяют заключить, что диссертационная работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года, а ее автор, Немихин Василий Васильевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Официальный оппонент:

доцент кафедры аналитической химии
«Национального исследовательского
Томского государственного университета»,
кандидат химических наук по специальности
02.00.04 – физическая химия

Наталия Айратовна Гавриленко

«19» сентября 2018 г.

634050, г. Томск, пр. Ленина, 36, Томский государственный университет,
+7 (3822) 936-444, gavrilenko@mail.tsu.ru

Подпись Н.А. Гавриленко удостоверяю

Ученый секретарь ТГУ

Н. А. Сазонтова