

Отзыв

официального оппонента

на диссертацию Мезенцевой Ольги Леонидовны
«Вольтамперометрическое определение галонала, галодифа и мельдония на
модифицированных углеродсодержащих электродах»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.02 - аналитическая химия

Актуальность темы диссертации

Ежегодно список разрешенных к применению на территории Российской Федерации лекарственных средств пополняется на 200 - 300 наименований, по состоянию на сентябрь 2019 года в государственном реестре зарегистрировано более 60 тыс. препаратов. Динамичное развитие фармацевтической промышленности обусловлено многими факторами, одним из которых является тенденция ускорения процессов разработки биологически активных формул за счет целенаправленного поиска и компьютерного моделирования возможных фармакологических эффектов в зависимости от структуры вещества, используемых в диагностике, профилактике и лечении различных заболеваний.

Для обеспечения надлежащего качества производимых лекарственных препаратов необходимо создание аналитического сопровождения на каждом этапе разработки и внедрения лекарственного вещества – с момента синтеза и доклинических исследований до контроля качества при производстве каждой партии готового лекарственного средства. Поэтому, одним из необходимых критериев, предъявляемых к современным аналитическим методам является универсальность, возможность применения его для идентификации и количественного определения органических веществ, обладающих биологической активностью, а также возможность использовать для различных объектов: фармацевтических субстанциях, готовых лекарственных формах, биологических средах и др.. Помимо этого, используемые методы должны обеспечивать удовлетворительные валидационные характеристики.

Электрохимические методы, а в частности вольтамперометрия, соответствует данным критериям. Преимуществами вольтамперометрии являются: высокая чувствительность определения (в некоторых вариантах вольтамперометрии до 10^{-12} г/дм³), достаточная точность, возможность полной автоматизации процесса определения при относительно умеренной стоимости аппаратного обеспечения. Применение вольтамперометрии позволяет решать обширный перечень аналитических задач в области фармации, что продемонстрировано в многочисленных научных статьях, количество которых ежегодно увеличивается.

Таким образом, диссертационная работа Мезенцевой О.Л., посвященная вольтамперометрическому определению предложенных для исследования лекарственных веществ является *актуальной*.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа выполнена в отделении химической инженерии инженерной школы природных ресурсов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет». Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы, включающего 107 источника, а также трех приложений. *Во введении* описана актуальность изучаемой темы, определены цели и задачи диссертационной работы, приведены положения, выносимые на защиту; сформулирована теоретическая и практическая значимость.

В первой главе (литературный обзор) приведено подробное описание лекарственных веществ – объектов исследования, достаточно емко описано состояние физико-химических методов анализа лекарственных препаратов, а также продемонстрированы тренды в области

модификации поверхности рабочих электродов для вольтамперометрического определения различных веществ, обладающих биологической активностью. Объектами исследования определены лекарственные вещества различной химической природы, проявляющие различное фармакологическое действие. Выбор данных веществ обусловлен их перспективностью применения в медицинской практике. Литературный обзор создает благоприятное впечатление четкостью и последовательностью изложения самой необходимой информации. Однако при описании методов ГХ и ЖХ, применяемых для определения изучаемых веществ (таблица 1), излишние подробности стоило опустить, уделив больше внимания имеющимся проблемам электрохимических методов анализа по теме исследования. Кроме того, стоило так же более подробно сформулировать постановку задачи на основе литературного обзора.

Во второй главе (экспериментальная часть) приведена характеристика используемого оборудования, электрохимических систем, а также реактивов, применяемых для решения поставленных задач; описаны методики модификации поверхности рабочих электродов и методики вольтамперометрического определяемых веществ. Однако в главу не описана методика поверхностной модификации СУ в технике эксперимента (гл. 2.1). Не конкретизированы, выносимые на защиту условия модифицирования поверхности, включающие в себя предварительное накопление золота из раствора в режиме «ex situ» на поверхность графитового электрода, с последующим погружением электрода в раствор АДТ с заданной концентрацией.

В третьей главе (обсуждение результатов эксперимента) представлены и обсуждены полученные результаты:

- Обоснован выбор рабочих условий и выявлены основные закономерности аналитических сигналов галонала, галодифа и мельдония от различных параметров с использованием модифицированных углеродсодержащих электродов.

- Проанализировано электрохимическое поведение веществ, обладающих близким строением на примере ряда бензоилбарбитуратов; путем проведения квантово-химических расчетов проведена оценка энергий орбиталей, необходимой для приема электрона, на основании полученных данных представлен возможный механизм электровосстановления, протекаемый на стеклоуглеродном электроде.

- Приведены результаты оценки энантимерного соотношения образца на примере галодифа с использованием хемометрической обработки вольтамперограмм. При проведении параллельных опытов получения аналитического сигнала стандартных растворов галодифа (левовращающей и правовращающей форм) определено, что потенциалы пиков имеют значение, незначительно отличное друг от друга, что не позволяет однозначно дифференцировать природу энантиомера. Получение графиков корреляционных матриц и расчет значений коэффициентов выявленных зависимостей позволяет снять неопределенности в разделении оптически активных форм и оценить количественное соотношение левовращающей и правовращающей форм при условии содержания правовращающей формы не более 50%.

В четвертой главе представлены результаты исследований вольтамперометрического определения изучаемых веществ в реальных объектах. Приведены данные оценки мешающего влияния компонентов матрицы, методики пробоподготовки. Результаты исследования мешающего влияния компонентов таблетированных форм галонала и галодифа показали, что в условиях реальных соотношений, действующих и вспомогательного вещества погрешность определения их, не превышает погрешности метода. Предложен алгоритм пробоподготовки таблетированных форм.

Для мельдония определены рабочие условия вольтамперометрического определения, позволяющие совместно определять его с L-карнитином в биологических объектах. Отмечено, что при увеличении времени успокоения раствора и снижения скорости развертки поляризующего напряжения наблюдается 2 аналитических сигнала, которые соответствуют мельдонию и L-карнитину.

Предложен алгоритм определения мельдония в биологических объектах (кровь, моча), включающий в себя проведение предварительного испытания с использованием тонкослойной хроматографии. Описан выбор хроматографической системы, обеспечивающей удовлетворительное разделение мельдония и L-карнитина. Условия пробоподготовки определены с использованием алгоритма планирования эксперимента. Приведены результаты вольтамперометрического определения мельдония в реальных объектах (моча), результаты согласуются с данными, полученными в независимой лаборатории.

В приложениях представлены: патент на изобретение, акт внедрения результатов измерений и алгоритм метрологической оценки количественного химического анализа.

Научная новизна и достоверность полученных результатов

Научная новизна данной работы заключается в том, что:

1. Впервые получены вольтамперометрические условия определения органических веществ: галонала, галодифа и мельдония на различных типах углеродсодержащих и модифицированных электродах с применением солей арендиазония на фонах боратного буферного раствора с рН 9,18 (галодиф), буферного раствора Бриттона-Робинсона (мельдония) и 0,1 М сульфата натрия (галонал);

2. Предложены способы модификации поверхности графитового электрода арендиазоний тозилатами с различными заместителями для определения галонала и мельдония и проведено исследование поверхности полученного модифицированного электрода с помощью зондовой микроскопии;

3. Разработан алгоритм оценки соотношения оптически активных форм с помощью хемометрической обработки вольтамперограмм;

4. Впервые исследована природа электрохимического процесса ряда производных барбитуровой кислоты на стеклоуглеродном электроде и выявлены основные закономерности влияния структуры бензоилбарбитуратов на параметры электрохимического процесса;

5. Впервые предложен способ совместного вольтамперометрического определения мельдония и L-карнитина на органо-модифицированном золото-графитовом электроде.

Достоверность проведенных исследований подтверждается использованием различных методов, таких как: электрохимические (различные варианты вольтамперометрии), хроматографические (ВЭЖХ, ТСХ) и оптические (зондовая микроскопия) методы. Для оценки правильности разработанных методик использовались стандартные подходы: анализ модельных сред, сопоставление с данными, полученными независимыми методами. Таким образом, достоверность полученных данных не вызывает сомнений.

Объем проведенных исследований соответствует поставленным целям и достаточен для обоснования выносимых на защиту положений. Примененные приборы, реактивы, методы исследования, в целом, адекватны намеченной цели и задачам.

Практическая значимость работы

Методики рекомендованы для контроля биологических объектов (кровь, моча) и лекарственных форм (таблетки, капсулы, раствор для инъекций) и могут применяться в рамках фармакологических исследований. Безусловно, разработанные методики определения могут быть применены в практической аналитической деятельности научных центров, клинических лабораторий и др.

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов по работе

Положения, выносимые на защиту, не вызывают возражений, имеют научную новизну, теоретически обоснованы и экспериментально доказаны. Выводы по работе соответствуют содержанию диссертации, базируются на большом экспериментальном материале и не противоречат имеющимся литературным данным, на которые в тексте диссертации имеются соответствующие ссылки.

Значение результатов диссертации для науки и производства

Данные, полученные в диссертационной работе Мезенцевой О.Л. представляют имеют достаточно большое значение, прежде всего для развития вольтамперометрии органических веществ (в том числе и лекарственных веществ). Полученные результаты будут интересны для сотрудников высших учебных заведений и научных организаций, занимающихся разработкой новых методик определения различных органических веществ с использованием электрохимических методов.

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, входящих в базы цитирования Scopus и рекомендованных ВАК. Результаты работы доложены на конференциях различного уровня. Получен 1 патент на изобретение.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертационной работы. Оформление диссертации и автореферата соответствует установленным требованиям; работа логично изложена и аккуратно оформлена.

В работе приведен большой объем экспериментальных, теоретических данных и их обстоятельная интерпретация.

Вопросы и замечания по работе:

1. Достаточного разделения аналитических сигналов мельдония и карнитина удастся добиться при увеличении времени успокоения до 110 секунд. Чем это можно объяснить?
2. Дифференциация аналитических сигналов энантиомерных форм с использованием хемометрической обработки данных возможна лишь при содержании правовращающей формы в образце смеси энантиомеров до 50%. Как узнать заранее это соотношение энантиомерных форм в образце и оценить корректность получаемых результатов на смеси неизвестного состава.
3. Вывод о том, что окисление галодифа является необратимым процессом следовало обязательно дополнить данными циклической вольтамперометрии.
4. Автор указывает, что на циклической вольтамперограмме мельдония наблюдается значительное смещение потенциалов максимумов катодной и анодной волн. Правильный термин в данном контексте не «смещение», а «разность» потенциалов катодных и анодных пиков, которую необходимо было указать и обсудить с учетом количества электронов, участвующих в превращении.
5. В тексте много описок и не удачных выражений, например, «применение капиллярного электрофореза, описанного в [64] позволяет добиться хорошего разделения определяемого вещества от матрицы»; «Согласно фармакопее Америки USP 801...»; «поверхность графитового торцевого электрода» (общепринятое название - дисковый).
6. В таблице 3 – «Результаты определения содержания мельдония в готовых лекарственных формах методом «введено-найденно» вместо «содержания мельдония в пробе» следовало использовать термин «в испытуемом растворе пробы», поскольку образец и проба – это синонимы в данном случае.

Сделанные замечания не являются критическими и не снижают общей положительной оценки диссертации. Поставленная цель достигнута, а задачи исследования - выполнены. В работе представлен достаточно большой объем экспериментальных и теоретических данных, грамотная интерпретация которых подтверждает обоснованность выводов и свидетельствует о высоком научном уровне представленной к защите работы.

Диссертационная работа Мезенцевой О.Л. представляет законченную научно-квалификационную работу на актуальную тему, содержащую большой экспериментальный и теоретический материал, проработки научной новизны и практической значимости, в которой, на основании выполненных автором исследований, решены задачи разработки методик вольтамперометрического определения выбранных лекарственных веществ в различных объектах.

По объему, актуальности, уровню научных и практических результатов представленная диссертационная работа «Вольтамперометрическое определение галонала, галодифа и мельдония на модифицированных углеродсодержащих электродах» соответствует критериям

п.8, п.9, п. 10 «Порядка присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете», утвержденного приказом ректора № 93/од от 06.12.2018 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Мезенцева Ольга Леонидовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 - аналитическая химия.

Заведующая кафедрой
аналитической химии
ФГАОУ ВО «Уральского
федерального университета
имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина»
Доктор химических наук,
доцент

Козицина Алиса Николаевна

Дата 03.12.2019

Тел.:(343)3759756

e-mail: a.n.kozitsina@urfu.ru

Адрес университета с индексом: 620002, (Свердловская область) г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», кафедра Аналитической химии, Химико-технологический институт

Подпись заведующего кафедры аналитической химии
Уральского федерального университета имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина» д.х.н. Козициной А.Н. заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета УрФУ



(Мерзлова Е.А.)