

ОТЗЫВ

дополнительного члена диссертационного совета ДС.ТПУ.08 на диссертацию **Мезенцевой Ольги Леонидовны** на тему: **«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 работы.

Определение лекарственных веществ и различных экотоксикантов до настоящего времени остается актуальной задачей аналитической химии. На сегодняшний день для определения таких веществ чаще всего используются хроматографические или хромато-масс-спектрометрические методы анализа. Незаслуженно мало для этих целей применяются электрохимические методы анализа. Причиной этому является недостаточность изучения электрохимического поведения ряда лекарственных препаратов на различных типах электродов. Выбор сенсора для электрохимических измерений играет важную роль. Особенно интересны химически модифицированные сенсоры, поскольку их применение позволяет повысить чувствительность, а иногда и селективность определения органических соединений. Модификация поверхности электродов позволяет расширить область применения вольтамперометрии, и решать такие задачи в фармации, как: взаимодействие в системе «лекарственное вещество : рецептор», изучение энантиомерной принадлежности для оценки качества синтезированной партии вещества, обнаружение контрафактной продукции, определение потерь активной субстанции вещества при неправильном хранении либо транспортировке вещества. Вольтамперометрические методы также перспективны для решения вопросов строения органических веществ (кет-енольной таутомерии, цис- /транс- и оптической изомерии).

Поставленные в диссертационной работе Мезенцевой О.Л. задачи научных исследований являются актуальными.

Целью диссертационной работы Мезенцевой О.Л. было проведение исследований по электрохимическому поведению некоторых лекарственных веществ (галонал, галодиф и мельдоний) на модифицированных углеродсодержащих электродах, а также разработка методик их вольтамперометрического определения.

Объем и структура диссертации

В *первой главе* (литературный обзор) описаны физические, химические и фармакологические свойства лекарственных веществ - объектов исследования (галонал, галодиф и мельдоний), приведен обзор литературы об основных физико-химических методах определения исследуемых веществ в различных объектах, продемонстрированы тренды в области модифицирования поверхности электродов для вольтамперометрического определения различных лекарственных препаратов.

Во *второй главе* описаны методы и условия проведения экспериментов, применяемые электрохимические ячейки, реактивы и растворители. Следует отметить, что в работе использован современный компьютеризированный комплекс для вольтамперометрических измерений «СТА». Снятие циклических вольтамперограмм проводился с использованием потенциостата - гальваностата Palmsens 4 (PalmSens, Нидерланды) со специализированным программным обеспечением PStace. Определение pH раствора осуществлялся с использованием pH-метра-Эксперт-001-3 (0,1) со стеклянным электродом (Эконикс-эксперт, Россия). Приведены описания электродов, реактивов, мерной посуды, необходимой для выполнения научной работы, описаны методики определения и модифицирования электродов для вольтамперометрического определения изучаемых веществ. Приведены принципы хеометрической и статистической обработки результатов измерений.

В *третьей главе* приведены результаты исследования электрохимического поведения исследуемых лекарственных препаратов (галонал, галодиф и мельдоний) на различных типах электродов: стеклоуглеродных, золотографитовых и золотографитовых, модифицированных различными солями диазония.

В диссертационной работе показано, что для определения ионов галонала методом инверсионной вольтамперометрии предпочтительнее в качестве рабочего использование стеклоуглеродного электрода. Методом циклической вольтамперометрии установлено, что лимитирующей стадией одноэлектронного электрохимического процесса электровосстановления ионов галонала является диффузия, однако процесс осложнен как адсорбцией вещества на поверхности электрода, так и предшествующими и последующими реакциями с участием органического вещества. По уравнению Шевчика диссертантом рассчитан коэффициент диффузии ионов галонала в водных растворах $D = 0.82 \times 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$.

Квантово-химическим методом произведены расчеты энергий низших молекулярных орбиталей ряда производных барбитуровой кислоты.

Показано, что потенциалы пиков исследованных производных барбитуровой кислоты коррелируют с энергиями низших молекулярных орбиталей этих соединений. Приведен вероятный механизм реакции восстановления ионов галонала на поверхности СУЭ на фоне $0,1 \text{ M Na}_2\text{SO}_3$.

Для определения галодифа был использован графитовый электрод, модифицировали золотом (ЗГЭ). Аналитические сигналы от присутствия в растворе ионов галодифа получены при потенциале накопления $-1,1 \text{ В}$, наблюдаются при потенциале анодного пика $0,73 \text{ В}$. Отмечено, что при времени накопления более 45 сек , аналитический сигнал снижается. Такое поведения галодифа требует дополнительного изучения.

При изучении соотношения энантиомерных форм в образце лекарственного вещества кроме метода вольтамперометрии диссертант применил хемометрический метод. Это необычно и очень интересно. Было

установлено, что при увеличении содержания правовращающей формы в смеси энантиомерных форм наблюдается незначительное, но стабильное, смещение потенциала максимума анодного пика галодифа в катодную область. Это позволило диссертанту оценить содержание данной энантиомерной формы в растворе, содержащем обе формы вещества.

Аналитический сигнал, зависящий от содержания мельдония в анализе, был получен диссертантом с использованием золотографитового электрода.

С целью увеличения чувствительности определения галонала и мельдония в реальных объектах ЗГЭ дополнительно модифицировали солями арендиазония (АДТ) с различными заместителями.

Диссертантом разработан способ модифицирования поверхности ЗГЭ, включающий в себя предварительное накопление золота из раствора в режиме «ex situ» на поверхность графитового электрода, с последующим погружением электрода в раствор с солями диазония с заданной концентрацией. При этом на полученных вольтамперограммах наблюдаются аналитические сигналы с большими токами электровосстановления мельдония.

Установлено, что для определения галодифа предпочтительнее использовать в качестве модификатора соли диазония с карбоксильным заместителем, а для мельдония – соль диазония без заместителя.

В *четвертой главе* представлены результаты разработок методик определения галонала, галодифа и мельдония в различных анализах. Для галонала и галодифа установлено мешающее влияние компонентов таблетированной формы на получаемые методом вольтамперометрии значения концентраций.

Диссертантом предложен алгоритм вольтамперометрического определения галонала и галодифа в таблетированных формах на содержание основного вещества, заключающийся в экстрагировании из измельченной навески таблетированной формы галонала и галодифа водой при 20°C, с

последующей фильтрацией через фильтр «белая лента». Фильтрат отбрасывается, а осадок растворяется в диметилформамиде с повторной фильтрацией через фильтр «белая лента». Фильтрат используется для дальнейшего вольтамперометрического определения галонала и галодифа.

Проверку правильности методики определения мельдония и галодифа диссертант проводил методом «введено-найдено». Получены удовлетворительные результаты: погрешность определения не превышает 18%. время анализа, включая пробоподготовку, составляет всего 15 минут. Готовые лекарственные формы мельдония в препаратах «Милдронат» не требуют специализированной пробоподготовки, ввиду отсутствия мешающего действия вспомогательных компонентов. Поэтому образцы для анализа разбавляли и растворяли бидистиллированной водой и проводили вольтамперометрическое определение. Разработанная методика является адекватной и может быть использована в рутинной практической деятельности для контроля качества готовых лекарственных форм.

Для определения мельдония в биологических жидкостях (моче) первоначально оценивалось мешающее влияние близких по химической структуре эндогенных веществ, одним из которых является L-карнитин. При изменении рабочих параметров вольтамперометрического измерения диссертантом установлено, что при увеличении времени успокоения раствора от 110 секунд и уменьшении скорости развертки поляризующего напряжения до 5 мВ/сек, наблюдается дифференциация аналитических сигналов мельдония и карнитина.

На основании проведенных исследований разработана методика определения мельдония в моче, включающая операции высаливания примесей 3М аммонием, отделение осадка центрифугированием и определение мельдония в фильтрате.

Степень обоснованности научных положений.

В работе использовано большое число методов исследования для получения научной информации. Это и различные методы

вольтамперометрии, а так же различные виды хроматографии – тонкослойная и высокоэффективная жидкостная. Обработка результатов исследований проводилась с использованием программного обеспечения MS Office, хемометрическая обработка данных проводилась с использованием программы MathCAD 15.

Научная новизна диссертационной работы. Диссертационная работа Мезенцевой О.Л. является интересным научным исследованием. Новыми научными данными в работе являются следующие.

1. Впервые разработаны вольтамперометрические условия определения органических веществ: галонала на стеклоуглеродных (с модификацией и без) электродах на фоне 0,1M Na₂SO₃; галодифа на золото-графитовом электроде на фоне боратного буферного раствора с pH 9,18; мельдония на золото-графитовом электроде, модифицированном солями арендиазония, на фоне буферного раствора Бриттона-Робинсона.
2. Впервые для определения галонала и мельдония предложен способ модифицирования углеродсодержащих электродов арендиазония тозилатами с различными заместителями и проведено исследование поверхности электрода с помощью зондовой микроскопии.
3. Предложен алгоритм хемометрической обработки вольтамперных кривых для оценки содержания энантиомерных форм в субстанции галодифа.
4. Впервые исследована природа электрохимического процесса бензоилпроизводных барбитуровой кислоты; рассчитаны некоторые физико-химические параметры электродного процесса; определены закономерности влияния структур бензоильных производных фенobarбитала на потенциал пика, определен вклад физической адсорбции в электрохимический процесс.

Практическая значимость диссертационной работы.

Разработаны методики вольтамперометрического определения органических веществ: галонала, галодифа и мельдония на различных типах углеродсодержащих электродов: стеклоуглеродных, золотографитовых и золотографитовых, модифицированных различными солями арендиазония

в различных объектах (лекарственные препараты, фармпрепараты, биологически активные жидкости (моча) .

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Эксперимент выполнен на очень высоком уровне с использованием современных физико-химических методов исследования (вольтамперометрия, хроматография, хеометрия). Объем проведенных исследований соответствует поставленным целям и достаточен для обоснования выносимых на защиту положений. Примененные приборы, реактивы, методы исследования, в целом, адекватны намеченным целям и задачам.

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. Соискателем изучено электрохимическое поведение лекарственных препаратов органической природы, созданы алгоритмы методик их определения в различных лекарственных формах и биологических жидкостях (моча). В работе предложены условия модифицирования поверхности золотографитовых электродов солями арендиазония

Полученные результаты, несомненно, будут интересны для сотрудников высших учебных заведений и научных организаций, занимающихся разработкой методик определения лекарственных препаратов в различных промышленных объектах

Недостатки (упущения) диссертации.

1. Едва ли можно объяснить адсорбцией снижение тока пика на рисунке Рис 14.. Согласно данным рис. 15 сам пик галонала обусловлен

адсорбцией его на электроде. Отчего же происходит снижение пика галонала во времени?

2. Данные рис. 16 показывают, что электродный процесс для галонала обратим, то есть лимитируется доставкой вещества к реагирующей поверхности. Почему же диссертант считает эффективный коэффициент переноса (стр 58) – это характеристика полностью необратимого электродного процесса, когда лимитирующая стадия скорость переноса электрона.
3. Для расчета значения коэффициента диффузии диссертант использовала уравнение Шевчика, которое применимо для обратимого процесса. Но по данным диссертанта, пик галонала имеет адсорбционную природу и потому должен описываться уравнением, учитывающим адсорбцию деполяризатора [Галлюс З. Теоретические основы электрохимического анализа. М.: Мир.1974. 552 с.
М.С. Захаров. Методы исследования электродных процессов в гальванотехнике. Тюмень. 2006. 240 с.]
4. Стр. 59. Очень маленький коэффициент диффузии ($D = 0.82 \cdot 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$). Почему? Например, коэффициент диффузии ионов тетрабутиламмония в водном растворе $5,14 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$.
5. На рис. 27. приведена зависимость тока пика галодифа от квадратного корня скорости развертки поляризующего напряжения на ЗГЭ. На основании этой зависимости диссертант делает вывод о необратимости электродного процесса, что неправильно. Данная зависимость линейная как для обратимых, так и необратимых электродных процессов [Галлюс З. Теоретические основы электрохимического анализа. М.: Мир.1974. 552 с]. Нужен другой критерий, потому что природа пика галодифа, как показано на рис 28, адсорбционная.
6. На основании рис. 29 нельзя определить коэффициент диффузии галодифа. Уравнение Левича описывает вольтамперную кривую на

вращающемся электроде. В этом уравнении ω - это скорость вращения электрода, а не скорость изменения потенциала W .

7. На рис 45 приведена кривая электровосстановления мельдония или его окисления? Разница потенциалов пиков катодных и анодных для мельдония? Механизм электродного процесса. Из каких соображений сделан вывод о необратимости электродного процесса при его адсорбционной природе?

Сделанные замечания не являются принципиальными и не снижают общей положительной оценки диссертации. Поставленная цель достигнута, а задачи исследования - выполнены.

Значение результатов диссертации для науки и производства

Диссертационная работа Мезенцевой О.Л. относится к разделу химии 02.00.02 – аналитическая химия и имеет большое научное и прикладное значение в области создания и исследования лекарственных препаратов. Актуальность работы не вызывает сомнений. Положения и выводы, сформулированные в диссертации, экспериментально доказаны. Основные научные результаты диссертации опубликованы в 20 работах, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в базах Scopus и 1 статья, в журнале, рекомендованном ВАК. Имеется один патент на изобретение.

Автореферат достаточно полно раскрывает содержание диссертации. Оформление диссертации и автореферата соответствует установленным требованиям; работа оформлена аккуратно.

На основе изучения диссертации можно заключить, что диссертационная работа **Мезенцевой Ольги Леонидовны** является большим по объему, рационально спланированным и завершенным научным исследованием, научная новизна которого не вызывает сомнений. Опубликованные работы отражают содержание диссертации и автореферата.

Диссертационная работа **«Вольтамперометрическое определение галонала, галодифа и мельдония на модифицированных**

углеродсодержащих электродах»» соответствует требованиям 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 искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Доктор химических наук, профессор кафедры химической инженерии ИШПР
Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Национальный исследовательский Томский
политехнический университет» Колпакова Нина Александровна

Колпакова

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Национального
исследовательского Томского
политехнического университета

2.12.2019



Ананьева О.А.

634050, г. Томск, Ленина, 30.

nak@tpu.ru

контактный телефон: 8