

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Хабтемариам Гебремариам Зевельди
«Потенциометрические сенсоры на основе перфторированных
мембран и поверхностно модифицированных наночастиц для
анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия

Уникальные физико-химические свойства ионообменных мембран обуславливают их широкое применение не только в науке, но и во многих областях промышленности, в частности, в топливных элементах, электролизерах, проточных батареях, в водоочистке и пр. Модификация промышленных мембран органическими или неорганическими частицами позволяет не только улучшить их селективность и/или транспортные свойства, но и придать полученным материалам новые специфические свойства, тем самым еще расширить круг областей их использования. В настоящее время возрастает интерес к использованию мембранных материалов для определения лекарственных веществ с помощью электрохимических сенсоров, представляющих собой уникальные системы для внелабораторного безреагентного экспресс-анализа. Увеличение расстояния между границами ионообменной мембраны с раствором сравнения и исследуемым раствором в потенциометрических сенсорах позволяет минимизировать трансмембранный перенос ионов и использовать в качестве отклика системы потенциал Доннана (ПД). При этом необходимость анализа лекарственных препаратов никотиновой кислоты, являющейся основным лекарством для профилактики и лечения атеросклероза, по праву называемого бичом 21-ого века, представляет особый интерес. В связи с этим диссертационная работа Хабтемариам Гебремариам Зевельди, посвященная разработке потенциометрических мультисенсорных систем на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран МФ-4СК и поверхностно модифицированных допантов (углеродных нанотрубок (УНТ), диоксидов циркония и кремния) для определения никотиновой кислоты и неорганических катионов в фармацевтических препаратах, является **актуальным** научным исследованием. Актуальность и важность проблематики данной диссертационной работы подтверждена поддержкой этой тематики грантом Президента Российской Федерации.

Диссертация Хабтемариам Гебремариам Зевельди по **содержанию и структуре** полностью отвечает научно-квалификационной работе на

соискание ученой степени кандидата химических наук. Она состоит из введения, трех глав, заключения с выводами и списка использованных источников (223 источника). Работа изложена на 141 странице печатного текста, содержит 14 таблиц и 47 рисунков.

Во *введении* автором обоснована актуальность темы исследования, формулируются цель и задачи для ее достижения, основные положения, выносимые на защиту, приводится научная новизна, теоретическая и практическая значимость, обосновывается достоверность полученных результатов, описывается личный вклад автора, перечисляется апробация результатов работы. В *первой главе* диссертации представлен достаточно подробный обзор литературных источников, который отражает современные достижения в исследуемой области и характеризуется глубоким анализом российских и зарубежных публикаций. В заключении к литературному обзору проведено обоснование выбора объектов, цели, задач и методов исследования. Во *второй главе* описан синтез материалов, оборудование и методики эксперимента, в т.ч. устройство для потенциометрического анализа препаратов никотиновой кислоты и методики оценки характеристик предложенных ПД-сенсоров. Использование современных физико-химических методов исследования (потенциометрический, спектрофотометрический, термогравиметрический, сорбционные и многомерные математические методы), большой объем статистически обработанных экспериментальных данных, согласованность результатов с современными представлениями о закономерностях процессов, протекающих на границе ионообменная мембрана/раствор амфолита, свидетельствует о **достоверности и обоснованности** полученных результатов. *Третья глава* диссертационной работы содержит результаты исследования гибридных мембранных материалов на основе перфторированных сульфокатионообменных мембран МФ-4СК и поверхностно модифицированных УНТ, диоксидов циркония и кремния в качестве ПД-сенсоров, в т.ч. оценки стабильности их отклика в растворах никотиновой кислоты, диапазона линейности концентрационной зависимости отклика и пределов обнаружения никотиновой кислоты, перекрестной чувствительности к ионам никотиновой кислоты и гидроксония, сорбционных характеристик, а также результаты анализа многокомпонентных модельных растворов и фармпрепаратов никотиновой кислоты. Анализ большого объема экспериментальных данных позволил автору определить образцы и условия, обеспечивающие увеличение чувствительности и точности определения действующих и вспомогательных компонентов препаратов никотиновой кислоты с

помощью ПД-сенсоров и их массивов, а также снижение пределов обнаружения никотиновой кислоты. В *заключении* работы приведены основные выводы, сделанные на основании выполненного исследования.

Следует отметить **научную новизну** результатов, которая определяется тем, что

- установлена высокая чувствительность ПД-сенсоров на основе катионообменных мембран МФ-4СК к цвиттер-ионам никотиновой кислоты и выявлены факторы (природа допанта, его концентрация, наличие и природа функциональных групп на поверхности допанта условия обработки при синтезе и пр.) ее обеспечивающие;
- впервые в качестве ПД-сенсоров использованы мембраны МФ-4СК, содержащие функционализированные УНТ.
- определены условия наименьшего влияния мешающих ионов гидроксония на отклик ПД-сенсоров;
- установлены метрологические характеристики определения никотиновой кислоты в фармацевтических препаратах (таблетки, растворы для инъекций);
- показано соответствие результатов определения рецептурным данным и данным, установленным по рекомендованной в Государственной Фармакопее РФ методике. Установлены преимущества предложенных сенсорных систем по сравнению с описанными в литературе электрохимическими сенсорами для анализа препаратов никотиновой кислоты.

Практическая значимость полученных Хабтемариам Гебремариам Зевельди результатов определяется тем, что в работе доказана возможность улучшения характеристик потенциометрических сенсоров с внутренним раствором сравнения посредством модификации мембран допантами, способными к неспецифическим кислотно-основным и гидрофобным взаимодействиям с органическими амфолитами. Установлено, что существенное влияние на чувствительность ПД-сенсоров оказывает не только концентрация УНТ и кислотно-основные свойства поверхностных групп, но и условия обработки раствора полимера и допанта при формировании пленок. По сравнению с методиками, рекомендованными в фармакопейных статьях для анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты, разработанные сенсорные системы обладают рядом преимуществ, такими, как возможность совместного определения действующего и вспомогательного веществ, экспрессность анализа, невысокое разбавление препарата и отсутствие реагентов. Разработанные ПД-сенсоры лишены проблем с регенерацией активного слоя, коррекцией

pH и дополнительных требований к подготовке проб, что обуславливает их преимущества перед известными электрохимическими сенсорами для определения никотиновой кислоты в фармацевтических средах. На основании результатов проведенных исследований Хабтемариам Гебремариам Зевельди с соавторами получен патент на полезную модель, предназначенную для анализа препаратов никотиновой кислоты.

В целом диссертационная работа производит впечатление целостного законченного исследования, результатом которого является разработка перекрестно чувствительных ПД-сенсоров и мультисенсорных систем на основе модифицированных мембран МФ-4СК для безреагентного экспресс-анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты.

После прочтения диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. На чем основан выбор допантов (оксиды кремния, циркония, углеродные нанотрубки) мембран, использующихся для создания ПД-сенсоров? В чем их ожидаемое преимущество по сравнению с диоксидом титана и диоксидом церия, которые используются в качестве сорбентов никотиновой кислоты?

2. Характеристики перфторсульфокатионитовых мембран определяются структурой пор и каналов, образующихся в результате процессов самоорганизации, протекание которых зависит от условий получения мембраны (метода синтеза, использование готовых частиц допанта или его прекурсора, характера температурной обработки, проведения обработки ультразвуком). Получение используемых в работе мембран разными способами затрудняет корректное сравнение результатов. Следовало бы также пояснить, какая методика использовалась для получения образца сравнения (немодифицированной мембраны).

3. Из текста диссертации непонятно, каким образом была подтверждена модификация поверхности УНТ аминокислотными группами (в результате проведенной модификации могла получиться смесь УНТ и диоксида кремния, модифицированного 3-аминопропиловыми группами).

4. На стр. 79 диссертации автор делает предположение о том, что наблюдаемое уменьшение чувствительности ПД-сенсоров к никотиновой кислоте для мембран, содержащих 3 мас.% $\text{SiO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_3^+$ (5 мол.%), обусловлено связыванием части функциональных групп мембраны с допантом из-за образования солевых мостиков. При введении оксида кремния с большими концентрациями 3-аминопропиловой группы этот

эффект должен быть еще более выражен, однако, напротив, наблюдается увеличение чувствительности.

5. При описании свойств мембран с УНТ, полученных с использованием УЗ-обработки, автор учитывает влияние последней только на уменьшение степени агломерации и средней молекулярной массы макромолекул перфторсульфополимера, в то время как возможна также и деструкция самих УНТ. Не совсем понятно, каким образом сформирована система пор и каналов в мембране с углеродными нанотрубками с внешним диаметром 20-40 нм и длиной до 10 мкм, поверхность которых функционализирована гидрофильными группами. Следовало бы пояснить, почему «присутствие УНТ-SO₃⁻ в матрице мембраны снижает ее эластичность подобно сшивающему агенту, ограничивая расширение пор» (диссертация стр. 81).

6. На стр. 5 автореферата написано, что «чувствительность ПД-сенсоров к цвиттер-ионам никотиновой кислоты возрастает с увеличением ... проницаемости мембраны для коионов и незаряженных частиц», т.е. диффузионной проницаемости. С другой стороны, «наименьшее влияние мешающих ионов гидроксония на отклик ПД-сенсоров достигается для мембран с пониженной диффузионной проницаемостью, поскольку присутствие в порах ограниченного объема катионов органического анализита исключает часть протонов из ионного обмена». Каким образом исключение противоионов (протонов) из ионного обмена определяет понижение диффузионной проницаемости, характеризующей перенос коионов? Нет ли здесь противоречия в плане дальнейшего практического использования данных мембран?

7. На стр. 77 диссертации автор делает вывод о возрастании содержания анализита в мембране из-за увеличения концентрации катионообменных центров, чему способствует введение дополнительных сульфогрупп и некоторое снижение объема внутривпорового раствора, поскольку допант занимает часть поры. В тоже время непонятно, если сорбция необменная, то почему меньший объем и большая концентрация ионообменных центров способствуют большему содержанию никотиновой кислоты в мембране.

Высказанные замечания не снижают общей высокой оценки диссертационной работы. Сделанные в диссертации выводы являются обоснованными, а полученные результаты имеют высокую практическую значимость. Материалы диссертации опубликованы в 4 статьях, тезисах 5 докладов на российских и международных конференциях и 1 патенте РФ.

Автореферат достаточно адекватно передает основное содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Хабтемариам Гебремариам Зевельди «Потенциометрические сенсоры на основе перфторированных мембран и поверхностно модифицированных наночастиц для анализа фармацевтических препаратов никотиновой кислоты» представляет законченную научно-исследовательскую работу, которая удовлетворяет требованиям п. 9-11, 13-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением № 842 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертационной работы, Хабтемариам Гебремариам Зевельди, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Ведущий научный сотрудник, доктор химических наук,
профессор РАН



Стенина Ирина Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии
наук, Лаборатория ионики функциональных материалов

Почтовый адрес: 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 31

Тел.: +7(495) 7756585

E-mail: irina_stenina@mail.ru

09.06.2022 г.

